EXPOSE

DES

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. DOYON

*Professeur titulaire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon*



VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE MODERNE — J. LAMARSALLE
—
1921

Souvenir reconnaissant
M Doyon

EXPOSÉ

DES

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. DOYON

Professeur titulaire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon





VILLEFRANCHE

IMPRIMERIE MODERNE. — J. LAMARSALLE

—

1921

ÉTAPES PROFESSIONNELLES

Interne lauréat des hôpitaux de Lyon. 1887.

Docteur en médecine de la faculté de Lyon. 1891.

Docteur ès sciences de la faculté de Paris. 1893.

Agrégé des facultés de médecine. 1895.

Professeur adjoint de Physiologie à la faculté de médecine de Lyon. 1903.

Professeur titulaire à Lyon. 1918.

Elève de DASTRE et de MORAT, principalement de MORAT.

Membre correspondant de la Société de Biologie. 1891.

OUVRAGE D'ENSEMBLE

Traité de Physiologie (en collaboration avec mon maître MORAT). 5 volumes gr. in-8°. Masson et Cie.

Dans cet ouvrage de longue haleine, nous avons cherché à exposer l'ensemble de la Physiologie, tel qu'on peut le comprendre à notre époque, en tenant compte des acquisitions importantes qu'elle a faites dans ces trente dernières années. Nous avons essayé d'adapter les cadres au langage et aux principes de la science générale contemporaine.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES
FAITS NOUVEAUX

I

Régulation de la fluidité du sang. Origine nucléaire de la substance anticoagulante sécrétée par l'organisme.

Dans certaines circonstances, le sang devient incoagulable et capable d'empêcher, *in vitro,* la coagulation du sang normal. Le fait s'explique par l'accumulation, dans le sang circulant, d'une substance anticoagulante désignée sous le nom d'*antithrombine.*

1° **Orientation et résultats de mes recherches.** — J'ai isolé et caractérisé l'antithrombine, montré la véritable nature de cette substance et son origine dans les noyaux du foie. J'ai montré que tous les organes possèdent une antithrombine et indiqué les moyens de l'extraire. J'ai prouvé que l'action anticoagulante des antithrombines doit être rapportée au noyau phosphoré de ces substances. Tous les acides nucléiques possèdent, en effet, le pouvoir d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. Mes expériences précisent le mécanisme de la fluidité du sang dans un grand nombre de circonstances, montrent l'identité de ce mécanisme dans ces circonstances très variées et pour la première fois

donnent la preuve d'une participation des noyaux aux phénomènes de sécrétion.

Mémoires résumant l'ensemble de mes recherches : *Archives internationales de Physiologie*, 1921. Avril et Novembre.

2° **Rappel historique.** — On savait que la peptone est inactive *in vitro*, mais provoque l'incoagulabilité du sang lorsqu'elle est injectée avec brusquerie dans les veines du chien (SCHMIDT-MÜLHEIM). La peptone agit donc en provoquant une réaction de l'organisme et en déterminant la formation d'une substance active *in vitro* (FANO). De fait, le sang circulant devient capable, après une injection de peptone, d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. CONTEJEAN, le premier posa la question d'origine. Il montra qu'il suffit de réduire la circulation dans le foie et les intestins pour atténuer considérablement l'activité des injections de peptone et admit que toutes les cellules de l'organisme produisent plus ou moins de substance anticoagulante ; le foie et les intestins se distingueraient seulement par une supériorité notable. GLEY et PACHON montrèrent que la ligature des lympathiques du foie peut supprimer d'une façon complète les effets de la peptone et conclurent que l'intervention de cet organe est nécessaire à la manifestation de l'action anticoagulante. DELEZENNE prouva par la méthode des circulations artificielles que le foie, isolé de l'organisme, peut former, en présence du sang et de la peptone, une substance anticoagulante. Les circulations pratiquées dans d'autres organes que le foie (intestins, rate, poumons, cerveau...), donnent des résultats négatifs. A la suite de ces expériences, l'opinion de CONTEJEAN fut abandonnée. On admit le rôle exclusif du foie. La nature et même la véritable origine de l'*antithrombine* restaient cependant totalement inconnues. CONTEJEAN, puis GLEY et PACHON croyaient à une substance sécrétée par l'organisme, en vertu d'une réaction provoquée par la peptone. Je ne crois pas diminuer en quoi que ce soit l'importance des belles expériences de DELEZENNE en rappelant que

cet auteur voyait dans l'antithrombine un produit de transformation de la peptone au niveau du foie.

3° **Extraction et propriétés de l'antithrombine.** — J'ai fait connaître que l'antithrombine est une nucléo-protéide et indiqué les moyens d'extraire cette substance du plasma sanguin.

On injecte à un chien 0 gr. 1 à 0 gr. 5 de peptone par kilog. Le sang circulant devient incoagulable ; cinq minutes après l'injection, on prélève 200 cent. cubes de sang. On sépare le plasma par centrifugation. On désalbumine ce plasma au bain marie bouillant. Le coagulum est séparé. On ajoute au liquide quelques gouttes d'acide acétique dilué. L'acide acétique précipite une nucléo-protéide qui, redissoute dans une liqueur faiblement alcaline, empêche *in vitro* le sang normal de se coaguler.

L'antithrombine précipite par les acides, l'alcool, et se dissout dans les solutions alcalines faibles. Purifiée par des précipitations et redissolutions successives, elle donne faiblement la réaction du biuret, renferme du carbone, de l'azote et près de 3 0/0 de phosphore. L'antithrombine n'est pas altérée par le vide. Séchée, elle résiste à 105°. Doyon, A. Morel, A. Policard..

Société de Biologie. 1911. I, 92.
Académie des sciences. 1911. CXLII, I. 147.

4° **Substances actives autres que la peptone. Influence de la voie de pénétration. Rôle prédominant du foie.** — J'ai fait connaître plusieurs substances capables, comme la peptone, de provoquer l'incoagulabilité du sang circulant en faisant apparaître dans ce sang une nucléo-protéide anticoagulante.

Comme la peptone, ces substances sont inactives sur le sang *in vitro*. Elles n'agissent qu'*in vivo*. Mais elles diffèrent de la peptone par une particularité importante. La peptone agit sur l'organisme quelque soit le vaisseau par lequel elle pénètre. Les substances dont j'ai découvert l'action, n'agissent que si elles péné-

trent par une veine mésaraïque ou le canal cholédoque. Injectées par une veine de la circulation générale, ces substances sont inactives. Ce fait met bien en évidence le rôle prédominant du foie dans la réaction de l'organisme. Il est intéressant de remarquer aussi que des substances de nature variée maintiennent la fluidité du sang par un mécanisme identique, la sécrétion d'une nucléo-protéide.

L'incoagulabilité débute immédiatement après l'injection. La phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable dure quelques heures au maximum. Le sang recueilli ne présente pas une incoagulabilité définitive. Il se coagule, soit quelques heures, soit plusieurs jours après la prise. Le sang incoagulable est capable *in vitro* d'empêcher le sang normal de se coaguler et résiste à l'action du sérum. Le plasma contient une nucléo-protéide active *in vitro* et *in vivo* absolument identique à celle que j'ai extraite du plasma de peptone avec A. Morel et A. Policard. La teneur en fibrinogène n'est pas modifiée.

Atropine. — L'atropine est bien tolérée par le chien. Pour déterminer la mort par injection intra-veineuse, il faut dépasser la dose de 0 gr. 05 par kilog. J'ai observé la survie après l'injection de 0 gr. 08 par kilog. dans la saphène. Aucun chien ne survit à l'injection de 0 gr. 1 par kilog. dans une veine.

L'injection dans une veine de la circulation générale est toujours inefficace à moins qu'on emploie des doses énormes. Dans la mésaraïque ou le cholédoque, il suffit de 0 gr. 01 par kilog. pour provoquer l'incoagulabilité ; dans une des veines de la circulation générale, il faut dépasser la dose de 6 centigr. par kilog.

L'antithrombine apparaît dans le sang des veines sus-hépatiques avant d'apparaître dans tout autre vaisseau. L'injection dans le canal cholédoque donne les mêmes résultats que l'injection dans une veine mésaraïque. J'ai aussi obtenu l'incoagulabilité à la suite d'injections faites dans l'artère hépatique.

La recherche de la nucléo-protéide active peut être faite dans le plasma dans des conditions particulièrement démonstratives. A cet effet, on fait successivement deux prises de 200 cc. de sang carotidien sur un fort chien. Entre les deux prises, on injecte de l'atropine dans une mésaraïque. Dans les 2 cas, le sang est reçu sur de l'oxalate. Le sang est centrifugé, le plasma isolé, la nucléo-protéide recherchée. Seul le sang prélevé après l'injection possède une nucléo-protéide anticoagulante. D'une manière générale, la quantité de nucléo-protéides est toujours plus abondante après l'injection dans le cholédoque ou une mésaraïque qu'après l'injection dans une veine quelconque.

L'hyoscyamine agit dans les mêmes conditions que l'atropine.

Société de Biologie. 1904. 192, 421, 586, 589, 939 ; 1905. 428, 443, 444 ; 1908. 127, 361 ; 1910. 230, 294 ; 1911. I, 463 ; 1913. I, 78 ; 1916. 8.

Académie des sciences. 1908. CXLVI, 191 ; 1910. CL, 348 ; 1911. CLII, 793.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1906. en collaboration avec Kareff.

Morphine, Codéine. — Une petite dose de morphine peut suffire pour provoquer l'incoagulabilité du sang. J'ai obtenu un résultat très accusé et persistant en injectant 3 cc. d'une solution à 1 p. 100 de chlorhydrate de morphine dans une veine mésaraïque d'un chien de 28 kilog. 500.

La codéine peut provoquer l'incoagulabilité dans les mêmes conditions que la morphine, mais le fait est exceptionnel.

Académie des sciences. 1920. CLXXI, 236.

Bile. — La bile de bœuf ou de chien injectée au chien ou au lapin, à la dose de 1-3 cc., dans une mésaraïque provoque l'incoagulabilité du sang circulant. *In vitro,* la bile est active, mais à doses beaucoup plus fortes. La

coagulation se produit même si on reçoit 10-15 cc. de sang sur 1 cc. de bile.

Société de Biologie. 1909. 428, 593, 727, 859.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1910. Mars.

En général, le sang circulant, recueilli après une injection de bile, se coagule sous l'influence de l'addition d'un volume égal de sang normal et de quelques gouttes de sérum frais. Cependant, exceptionnellement, j'ai constaté que le sang recueilli après une injection de bile était capable de s'opposer *in vitro* à la coagulation du sang normal.

Société de Biologie. 1909. 428, 859.

L'action de la bile doit être rapportée aux sels biliaires. Des solutions à 10 0/0 de taurocholate ou de glycocholate de soude agissent comme la bile.

Société de Biologie. 1909. 428.

Crépitine, Extrait de gui. — La crépitine, l'extrait de gui provoquent l'incoagulabilité du sang quelle que soit la veine par laquelle ces substances pénètrent. Toutefois, la crépitine et l'extrait de gui ont une action plus marquée et plus persistante, lorsqu'elles pénètrent par une mésaraïque, que lorsqu'elles pénètrent par une veine de la circulation générale.

Société de Biologie. 1909. 547, 567, 719 ; 1910. 252.

La **peptone** agit quel que soit le vaisseau par lequel elle pénètre. J'ai montré que cette substance provoque des effets plus accusés et plus persistants, lorsqu'elle est injectée dans le cholédoque ou une mésaraïque que lorsqu'elle est injectée dans une veine de la circulation générale.

Société de Biologie. 1908. 142.
Académie des sciences. 1908. CXLVI. 191.

Curare. — Le curare détermine l'incoagulabilité du sang dans certaines conditions. J'ai obtenu cet effet

d'une manière constante chez des chiens de 13 à 14 kilog., en injectant 20 cc. d'une solution de curare à 1 p. 100 dans une veine de la circulation générale ou dans le canal cholédoque. In vitro, le curare rend le sang incoagulable seulement à très hautes doses. J'ai constaté la coagulation d'un mélange de 20 cc. de sang et de 5 cc. d'une solution à 4 p. 100 de curare.

Société de Biologie. 1908. 1113.

Espèces et sujets réfractaires. — Les modifications du sang ne s'observent pas chez tous les animaux. Le lapin est réfractaire à l'action de l'atropine, de l'hyoscyamine, de la morphine, de la codéine, de l'extrait de gui. Même chez le chien, tous les sujets ne sont pas également sensibles à l'action de la morphine. La plupart des sujets sont réfractaires à la codéine. La bile provoque l'incoagulabilité du sang chez le chien et chez le lapin. Il en est de même de l'acide nucléique.

Société de Biologie. 1908. 361 ; 1909. 593.

Phénomènes concomittants de l'incoagulabilité du sang. Baisse de la pression artérielle. — J'ai montré que l'atropine, l'hyoscyamine, la morphine, la codéine, la bile provoquent non seulement l'incoagulabilité du sang, mais aussi, comme la peptone, la baisse de la pression artérielle et la narcose.

La pression artérielle peut tomber au-dessous de 2 cent. Hg. Elle se relève graduellement et atteint le niveau normal bien avant la fin de la phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable.

La baisse de la pression est indépendante de l'incoagulabilité du sang et se produit même chez les animaux qui ne présentent aucune modification de la coagulabilité. L'injection d'atropine, de bile dans une veine quelconque (saphène, jugulaire), provoque la baisse de la pression artérielle sans modifier la coagulabilité du sang ; toutefois, l'injection dans une mésaraïque provoque en général une baisse plus prononcée et plus

persistante que l'injection dans une veine de la circulation générale.

Société de Biologie. 1908. 149, 331 ; 1909. 593.

L'antithrombine est sans action sur la pression sanguine ; plus exactement, on peut provoquer l'incoagulabilité du sang sans modifier la pression.

Société de Biologie. 1912. I, 461.

Hémorragies intestinales. — L'incoagulabilité du sang et la baisse de la pression artérielle s'accompagnent parfois d'hémorragies intestinales.

J'ai montré que la peptone, injectée dans une veine de la circulation générale, provoque de l'entérite hémorragique avec exsudat sanguinolent adhérent. Les lésions sont localisées au duodenum en cas de doses faibles. Elle prédominent toujours dans l'intestin grêle, mais peuvent s'étendre au rectum. Si la peptone est injectée dans une veine mésaraïque, les hémorragies intestinales n'apparaissent pas, par suite sans doute du rôle antitoxique du foie.

Société de Biologie. 1910. 7.

L'atropine crée une grande tendance aux hémorragies. Dans un cas, j'ai observé une véritable exsudation de sang sur toute la surface de la rate chez le chien. Je n'ai jamais constaté d'entérite hémorragique.

Société de Biologie. 1910. 152.

La crépitine provoque de l'entérite hémorragique.

Société de Biologie. 1910. 252.

J'ai observé exceptionnellement des hémorragies intestinales, (dans le gros intestin et notamment dans le rectum) après l'injection intra-veineuse d'acide nucléique.

Archives internationales de Physiologie. 1921. Novembre.

Nocivité comparée suivant la voie d'introduction. — J'ai montré que la bile est infiniment plus nocive

lorsqu'elle pénètre par la veine porte, que lorsqu'elle pénètre par une veine de la circulation générale. La bile de bœuf injectée au chien dans une veine mésaraïque à la dose de 1 à 2 cent. cube par kilog., provoque la mort en deux à quatre heures. A l'autopsie, on trouve une énorme congestion du foie, les travées sont complètement disjointes, les cellules nagent dans un véritable lac sanguin. On peut observer une entérite hémorragique extrêmement intense.

Société de Biologie. 1910. 210, 452.

La crépitine est plus nocive lorsqu'elle pénètre par la veine porte que lorsqu'elle pénètre par une veine de la circulation générale. Dans le premier cas, la mort arrive plus rapidement et on constate une entérite hémorragique très accusée.

Société de Biologie. 1910. 252.

L'entérite hémorragique n'est pas sous la dépendance absolue de l'incoagulabilité du sang et de la baisse de la pression artérielle. Même après l'injection de bile et alors que la pression artérielle est tombée à 1-2 cent. Hg, les hémorragies intestinales peuvent faire défaut.

5° **Expériences sur le foie excisé. Dérivation du sang artériel à travers l'organe excisé. Mise en évidence de l'antithrombine d'origine hépatique.** — Le simple passage du sang artériel normal à travers le foie peut déterminer la mise en liberté de l'antithrombine hépatique. On dirige le sang carotidien d'un chien neuf directement à travers le foie excisé et bien lavé d'un chien tué par saignée; ~~on constate~~, après son passage à travers la glande, le sang carotidien se coagule seulement après un très long retard et possède la propriété de retarder considérablement *in vitro* la coagulation d'un sang normal. Le sang dérivé peut être incoagulable et posséder d'emblée, au sortir du foie, dès le premier échantillon, la propriété d'empêcher

in vitro le sang normal surajouté à volume égal, de se coaguler.

Société de Biologie. 1910. 670, 752 ; 1911. 626.
Académie des Sciences. 1910. CL, 792.

L'injection d'atropine ou même simplement d'eau distillée dans le tube qui relie la carotide au foie excisé constitue un moyen certain de provoquer l'incoagulabilité du sang qui traverse la glande.

Société de Biologie. 1910. 230, 294, 930.
Académie des Sciences. 1910. CL, 348.

L'injection d'eau chloroformée provoque la coagulation du sang en amont du foie excisé, mais le liquide qui exsude de la glande possède la propriété d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler.

Société de Biologie. 1912. I, 26.

Les propriétés du foie peuvent être manifestées, soit immédiatement après la mort, soit plusieurs jours et même plusieurs semaines après excision et lavage de la glande.

Société de Biologie. 1910. 294, 340, 450, 395, 670 ; 1911. 341.

La congélation préalable du foie excisé, au moyen de l'acide carbonique liquide, suivie de la décongélation, favorise la mise en liberté de l'antithrombine au passage du sang artériel à travers la glande hépatique.

Société de Biologie. 1910. 486, 570 ; 1911. I, 341, 797.

6° **Préexistence de l'antithrombine dans le foie. Origine nucléaire de cette substance.** — J'ai montré avec A. Morel et A. Policard, qu'on peut extraire du chien soit directement de l'organe broyé, soit par une circulation artificielle au moyen d'une solution faiblement alcaline, une substance phosphorée qui s'identifie avec la substance active du plasma rendu incoagulable par la peptone. Le liquide qui a été mis en contact avec le foie n'est pas anticoagulant d'emblée. Il possède, au

contraire, des propriétés coagulantes énergiques. Pour mettre en liberté l'antithrombine et rendre le liquide anticoagulant, il suffit de chauffer ce liquide pendant quelques instants à la température du bain marie bouillant ou de l'abandonner pendant 12 à 24 heures à la température du laboratoire. La chaleur ou le vieillissement n'agissent bien que si le milieu est alcalin. Si on fait circuler, à plusieurs reprises, à travers un foie préalablement lavé une solution physiologique de chlorure de sodium, l'eau chlorurée sodique entraîne bien l'antithrombine, mais celle-ci n'est pas à l'état libre ; les propriétés anticoagulantes ne se manifestent que si on alcalinise avant le chauffage le liquide ayant traversé le foie.

J'ai montré que si on ajoute à la solution chlorurée sodique, destinée à traverser le foie excisé ,du chloroforme, le liquide possède d'emblée au sortir de la glande, des propriétés anticoagulantes.

Société de Biologie. 1911. I, 92, 115, 175, 232 ; 1912. I, 133, 175.
Académie des sciences. 1911. CLII, 282, 726, 793.

Congélation. — La congélation du foie excisé, au moyen de l'acide carbonique liquide, suivie de la décongélation, favorise l'extraction de l'antithrombine.

La démonstration est particulièrement nette chez les oiseaux. Le foie d'une poule est divisé en deux parties égales : l'une est congelée pendant quelques heures au moyen de l'acide carbonique liquide, l'autre est conservée telle quelle. Les deux fragments sont ensuite broyés, additionnés à poids égal de solution alcaline faible et abandonnés quelques heures à la température du laboratoire. Chaque mélange est ensuite chauffé pendant quinze minutes au bain marie bouillant, puis comprimé à la presse. Le liquide centrifugé est additionné d'un volume égal de sang normal carotidien de chien. Seul le liquide provenant du fragment soumis à la congélation est anticoagulant. Le foie congelé avait

macéré seulement pendant cinq heures ; le foie non congelé pendant dix huit heures.

Société de Biologie. 1911. I, 797.

Chez le chien, les résultats sont aussi probants. Le foie excisé est divisé en deux. Une partie est soumise deux ou trois fois à la congélation par l'acide carbonique liquide, puis à la décongélation. L'autre partie est abandonnée à 10-12°. Les deux échantillons sont ensuite additionnés d'eau salée à 9 p. 1000 ; chauffé au bain marie bouillant et abandonné après refroidissement pendant quelques heures. Les liquides obtenus par centrifugation sont neutralisés. Le plus souvent, seul le liquide obtenu en partant du foie congelé est actif d'emblée sur le sang.

Société de Biologie. 1911. I, 341, 342.
Académie des sciences. 1910. CLI, 1074.

Nucléo-protéïdes inactives des animaux réfractaires. — Chez le lapin, j'ai pu, avec A. Morel et A. Policard, extraire des nucléo-protéïdes au moyen de solutions faiblement alcalines ou de solutions de chlorure de sodium, mais les nucléo-protéïdes sont dénuées de toute propriété anticoagulante directe, même après congélation et décongélation de la glande. Ce fait explique sans doute pourquoi le lapin est réfractaire à l'action de la peptone, de l'atropine, de la morphine... La réserve facilement mobilisable de l'antithrombine ne paraît exister que dans le foie et chez certaines espèces (chien, chat).

Société de Biologie. 1911. I, 372, 433 ; 1912. 93.
Académie des Sciences. 1911. CLII 726.

Modifications histologiques. — J'ai recherché avec Policard les effets de la congélation et de la décongélation sur les cellules du foie : les cellules paraissent contractées et exsudent des masses amorphes sans rupture apparente de la membrane cellulaire. Les noyaux sont plissés, ratatinés et s'imprègnent d'une manière

diffuse de chromatine ; l'hémoglobine abandonne les noyaux.

Société de Biologie. 1912. I, 93.

7° **Le rôle du foie n'est pas exclusif.** — J'ai observé chez le chien dont la circulation est réduite à la moitié sous-diaphragmatique du corps, l'incoagulabilité absolue du sang sous l'influence de la peptone. Mais le fait est exceptionnel. En général, le sang coagule en apparence normalement, mais le sang recueilli dès les premières minutes qui suivent l'injection de peptone donne un caillot mou, très vite dissous.

Société de Biologie. 1912. I, 736 ; II, 570.

8° **Extraction de tous les organes de nucléo-protéïdes anticoagulantes.** — Chez le chien et le chat, le foie contient une réserve d'antithrombine facilement mobilisable. Mais j'ai prouvé qu'on peut extraire, chez toutes les espèces animales, de tous les organes, une antithrombine phosphorée, anticoagulante in vitro, en soumettant ces organes, soit à l'*autolyse*, soit à la *dialyse chloroformique*, soit à l'*autoclave*. Dans les conditions ordinaires, des substances coagulantes masquent l'antithrombine et hâtent la coagulation du sang normal surajouté *in vitro*.

Société de Biologie. 1910. 486, 570 ; 1911. II, 8, 194, 485, 727, 903 ; 1912. I, 26, 59, 133, 306, 402, 766, 925.

L'ébullition, même prolongée, ne suffit pas à abolir entièrement le pouvoir coagulant des extraits aqueux des tissus. Pour obtenir un liquide anticoagulant, il faut chauffer les organes en vase clos à 110-120°. L'antithrombine résiste à 130°. Le liquide exsudé dans ces conditions possède la propriété d'empêcher in vitro le sang de coaguler. La substance active est une nucléoprotéïde contenant 2 à 3 0/0 de phosphore. J'ai obtenu des résultats positifs avec l'intestin, le foie, les

ganglions lympathiques, le pancréas, la rate, les poumons, le cerveau, les testicules...

Société de Biologie. 1912. I, 307, 402, 464, 485, 727, 766, 925.

J'ai montré que si on expose les organes (foie, intestins, ganglions, etc...), sous une cloche à vide en présence de chloroforme (ou d'éther), le liquide exsudé est d'emblée anticoagulant *in vitro,* par suite de la présence d'une antithrombine phosphorée. L'organe soumis à la dialyse retient des substances coagulantes. Si on fait macérer cet organe ayant exsudé dans une solution faiblement alcaline pendant quelques heures, le liquide provenant dde la macération, active *in vitro,* la coagulation du sang ; toutefois, ce même liquide acquiert des propriétés anticoagulantes sous l'influence du vieillissement ou de l'ébullition.

L'action de la dialyse chloroformique peut être rapprochée de celle de la congélation.

Société de Biologie. 1912. I, 306.

J'ai constaté que si on fait macérer à l'étuve un organe, l'intestin p. e., dans une solution faiblement alcaline, en présence de chloroforme, on constate au bout de quelques heures, la mise en liberté d'une substance anticoagulante se rapprochant, par sa teneur en phosphore, des nucléines. La digestion pancréatique, la putréfaction ont le même effet. On peut utiliser pour préparer extemporairement une antithrombine, soit des pancréas desséchés conservés à l'état de poudre, soit les pancréatines du commerce. Les pepsines du commerce empêchent in vitro le sang de coaguler ; la substance active est phosphorée. Les papaïnes sont sans action sur le sang et ne contiennent pas de phosphore.

Société de Biologie. 1911. I, 194, 903 ; 1912. II, 285, 546 ; 1916. I, 1.

9° **Importance du noyau phosphoré.** — J'ai soumis la nucléo-protéide anticoagulante extraite de l'intestin à l'action de la pepsine et de HCL, puis comparé l'activité

de la substance initiale à celle du résidu indigestible. Le pouvoir anticoagulant appartient en entier au résidu phosphoré.

Société de Biologie. 1912. II, 720, et *thèses* Aubriot et Dubrulle, *faculté de médecine de Lyon*, 1911-14.

10° Action anticoagulante des acides nucléiques. — J'ai montré que tous les acides nucléiques possèdent le pouvoir d'empêcher le sang de coaguler in vitro.

J'ai préparé et expérimenté avec succès les acides nucléiques de presque tous les organes, foie, reins, cerveau, testicules, globules rouges des oiseaux domestiques, etc... Tous les acides ne sont pas également favorables à la préparation du plasma nucléaté. Je recommande surtout l'emploi des ganglions lymphatiques du bœuf. Le rendement est supérieur à celui de tous les organes (thymus excepté) sans dépasser cependant sensiblement 1 0/0. L'intestin du cheval, du chien, le pancréas du bœuf, la mamelle de la vache donnent aussi de beaux acides, très blancs et très actifs. Pour obtenir du thymus un acide très actif, il faut soumettre l'organe avant l'hydrolyse par la soude, soit à l'autoclave à 110-120°, soit à la putréfaction, soit à l'autodigestion en présence de chloroforme. La putréfaction doit être ménagée, car elle diminue très sensiblement le rendement et peut faire disparaître rapidement l'acide nucléique.

Société de Biologie. 1912. II, 546, 619, 641 ; 1913. I, 312, 873, 1395 ; II, 546.

Académie des sciences. 1920. CLXX, 266 ; CLXXI, 1402 ; 1921. CLXXII, 134, 820, 1210.

J'ai associé mon élève M. Sarvonat à quelques-unes de mes recherches. Mon préparateur actuel, M. Vial m'a aidé ces derniers mois.

Plasma nucléaté stable. Conditions d'action du sérum. — J'emploie le plus souvent les acides nucléiques dans les conditions suivantes : L'acide est dissous (0,1) dans 5 cc. d'une solution alcaline faible dans un tube d'une

centrifuge. On reçoit 20 gr. de sang dans le liquide qui peut être franchement acide au tournesol. On agite. On prélève un petit échantillon pour suivre les modifications du sang total et on centrifuge le reste. La séparation du plasma est parfaite. Le sang contient dans ces conditions 5 gr. d'acide nucléique pour 1000 de sang.

Le sang non centrifugé reste liquide plusieurs jours. Les globules se déposent spontanément. Les hématies peuvent rester intactes ou à peine altérées pendant plusieurs jours. Peu à peu, un peu de fibrine se forme. Le plasma obtenu par centrifugation est limpide, sans trace d'hémolyse et peut être conservé absolument liquide ou avec des traces de fibrine seulement pendant plusieurs jours. Le fibrinogène se coagule à la température normale. L'addition de sérum ne provoque pas la coagulation. Celle-ci ne se produit que si on ajoute au plasma nucléaté à la fois du sérum et du chlorure de calcium. Le thymol, le toluène, la nicotine n'empêchent pas la coagulation de se produire. Les acides nucléiques empêchent aussi la coagulation du plasma oxalaté sous l'influence du sérum.

L'activité des solutions d'acides nucléiques sur le sang se conserve intacte pendant des mois en présence de thymol.

D'une manière générale, toutes les antithrombines (antithrombines du plasma des chiens intoxiqués par la peptone, l'atropine..., antithrombine des organes, hirudine...) s'opposent à l'action du sérum.

Société de Biologie. 1912. II, 546, 619, 644 ; 1913. I, 312, 873, 1302, 1395.

Académie des Sciences. 1920. CLXX, 966 ; CXLLI, 1402 ; 1921. CLXXII, 134, 820, 1210.

Démonstration chez la grenouille. — L'emploi de la grenouille permet de vérifier mes expériences sans outillage. Si on reçoit 60 gouttes de sang directement dans un demi centimètre cube d'une solution contenant 0,0033 d'acide nucléique, provenant de ganglions, 0,0025

de carbonate de soude, 0,002 de chlorure de sodium, le mélange ne coagule pas : même après plusieurs jours, le sang est liquide et inaltéré. L'injection d'un demi-centimètre cube d'une solution contenant cinq milligr. d'acide nucléique, 0 gr. 0025 de carbonate de soude et 0 gr. 002 de chlorure de sodium, dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille suffit à rendre le sang circulant incoagulable. L'effet est très net après 30 minutes ; le sang circulant recueilli quatre heures plus tard donne des filaments de fibrine. Après l'injection de deux centigr., le sang circulant est incoagulable même après quatre jours. Au total, l'acide nucléique *in vitro* est actif à une dose inférieure à 1 p. 1000 de sang.

Académie des sciences. 1921. Novembre.

11° **Action des acides nucléiques in vivo.** — Injectés dans les veines du chien ou du lapin, les acides nucléiques provoquent l'incoagulabilité du sang circulant même si la dose est trop faible pour agir directement sur la masse totale du sang. Ils déterminent dans ce cas l'incoagulabilité du sang à la manière de la peptone et de l'atropine, en provoquant le passage dans le sang d'une nucléo-protéide active, d'origine hépatique probablement au moins chez le chien. J'ai isolé cette nucléo-protéide. Les acides nucléiques provoquent aussi la baisse de la pression artérielle et la narcose.

Académie des sciences. 1921. CLXXII. 1210.
Archives internationales de Physiologie. 1921. Novembre.

12° **Injections successives de diverses substances anticoagulantes. Immunisation.** — Le plus souvent, l'action de la peptone est nulle ou insignifiante si on a déterminé au préalable l'incoagulabilité du sang par une injection d'atropine dans le cholédoque. De même, l'atropine provoque en général un retard peu accusé dans la coagulation dans le cas où une injection de peptone a été faite auparavant.

L'immunité n'est pas obtenue d'une manière constante.

Société de Biologie. 1909. I, 393.

La bile peut déterminer l'incoagulabilité même après plusieurs doses de peptone. Je n'ai jamais réussi à obtenir l'immunisation contre les effets de la bile. Je n'ai jamais pu me rendre compte si la peptone provoque l'incoagulabilité après une injection efficace de bile. La bile n'agit pas, en effet, par une veine de la circulation générale, et, aux doses actives par la veine mésaraïque, elle provoque toujours la mort en quelques heures.

Société de Biologie. 1909. 924.

L'extrait de gui n'exerce aucune action sur la coagulabilité du sang chez un chien préalablement immunisé par la peptone.

Société de Biologie. 1909. 719.

Il est possible d'immuniser un chien par une ou deux doses successives d'acide nucléique contre les effets d'injections ultérieures de ces acides. Le sang circulant de l'animal immunisé ne devient pas incoagulable sous l'influence d'une nouvelle injection d'acide. Mais si on ajoute *in vitro* un acide nucléique au sang avant et après l'immunisation, on constate que ce sang devient incoagulable sous l'influence des mêmes doses d'acides.

Archives internationales de Physiologie. 1921. Novembre.

13° Rapprochement de l'antithrombine et de l'hirudine. — J'ai montré avec A. Morel et A. Policard que l'hirudine, qui représente actuellement la forme la plus pure que l'on connaisse de l'agent anticoagulant de l'extrait de sangsues, peut être rapprochée de l'antithrombine et fait partie du même groupe de substances. Nous avons constaté que l'hirudine sèche contient 1,70 pour 100 de phosphore. Dans l'extrait de tête de sang-

sues, le pouvoir anticoagulant est attaché aux corps phosphorés.

Société de Biologie. 1911. I, 1615, en collaboration avec A. Morel et Policard.

L'hématogène extraite de l'œuf est une substance phosphorée qui n'appartient pas aux nucléines. J'ai constaté que l'hématogène empêche aussi la coagulation du sang *in vitro*.

Société de Biologie. 1913. I, 368.

L'ensemble de ces faits vient à l'appui de l'idée qui discerne dans l'existence d'un noyau phosphoré une des conditions de l'action anticoagulante de certaines substances.

14° Action comparée des dérivés de l'anhydride phosphorique. — J'ai comparé l'action exercée *in vitro* sur la coagulation du sang par le sel de soude des divers dérivés de l'anhydride phosphorique. L'orthophosphate de soude n'exerce pas d'action anticoagulante aux doses auxquelles agissent le métaphosphate et le pyrophosphate. Le métaphosphate et le nucléinate de soude sont anticoagulants à dose équivalente de phosphore. Les glycéro-phosphates et les lécithines dérivées de l'acide orthophosphorique sont inactifs aux mêmes doses.

Société de Biologie. 1913. I, 460, 1302, en collab. avec M. Sarvonat.

II

Origine du fibrinogène
Nouvelle fonction du foie

J'ai montré que l'ablation du foie ou les lésions graves de cet organe déterminent la disparition du fibrinogène du plasma et par conséquent l'incoagulabi-

lité irrémédiable du sang. On peut donc affirmer que le fibrinogène prend naissance dans le foie ou, tout au moins, que la production de cette substance dépend étroitement de l'activité hépatique.

Mes recherches mettent en évidence une fonction du foie absolument insoupçonnée, expliquent un des mécanismes de l'incoagulabilité du sang et apportent une contribution à la connaissance de l'évolution d'une des matières albuminoïdes les plus importantes de l'organisme.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Juillet.

Mes recherches ont été confirmées par Nolf (expériences chez les mammifères et les poissons) et par Wipple et Hurwitz (expériences chez les mammifères et dosages exécutés en clinique chez l'homme).

Je revendique la découverte des faits suivants :

1° **Ablation du foie.** — Chez le chien, on peut observer l'incoagulabilité du sang après l'extirpation du foie et l'établissement d'une communication entre la veine porte et une veine sus-hépatique ; toutefois, l'expérience est difficile à réaliser dans des conditions satisfaisantes.

Société de Biologie. 1904. 612.
Académie des sciences. 1904. CXXXVIII, 1007.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Juillet.
Justification : résultats confirmatifs par Nolf. *Archives internationales de Physiologie.* 1905 ; 1906. 247. Incoagulabilité du sang chez Scylliums (Poissons) après l'ablation du foie. *Bulletin Ac. royale Belgique.* 1905.

Le sang des grenouilles ayant subi l'extirpation totale du foie devient incoagulable. L'incoagulabilité peut apparaître dès le troisième jour après l'ablation du foie. J'ai réalisé avec succès une expérience devant les membres de la Société de Biologie, le 20 mars 1909 ; une grenouille opérée cinq jours auparavant a été saignée par section d'une patte antérieure, le sang est resté

liquide. L'addition de sérum, *in vitro,* au sang recueilli dans ces conditions, ne provoque pas la coagulation.

Société de Biologie. 1906. 182, en collaboration avec GAUTIER et A. MOREL. 1907. 521.

Il est possible de saigner entièrement une grenouille, de débarrasser entièrement son système circulatoire du sang qu'il contient pour y substituer du sang défibriné d'animaux de même espèce. La fibrine est régénérée en quelques heures. La régénération n'a pas lieu si la grenouille est privée de son foie.

Société de Biologie. 1906. 606, en collaboration avec GAUTIER et A. MOREL.
Académie des Sciences. 1906. CXLII, 854.

2° **Action du chloroforme.** J'ai découvert les faits suivants, en apparence opposés :

In vitro : le chloroforme provoque la coagulation instantanée du sang. *In vivo :* administré par la voie gastrique ou par la voie sous-cutanée, le chloroforme détermine, à certaines doses, parallèlement : l'incoagulabilité du sang, la disparition du fibrinogène du plasma et la nécrose du foie. Le chloroforme exerce une action élective sur le foie, à l'exclusion de toute action sur les autres organes, sauf cependant le rein ; la disparition du fibrinogène et l'incoagulabilité du sang dépendent de la nécrose du foie. Lorsque les lésions du foie sont pour un motif quelconque (rejet d'une partie du chloroforme, vomissements...), peu accusées, on observe de l'ictère, les modifications du sang sont peu sensibles, le sang se coagule plus ou moins normalement.

Société de Biologie. 1905. 30, 108, 704 705, 852, 853.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Juillet.

Je revendique, non pas d'avoir vu le premier que le chloroforme détermine des lésions hépatiques et des modifications du sang, mais d'avoir le premier observé la disparition du fibrinogène, compris la nature de la

modification du sang et sa relation avec la nécrose du foie.

Le moyen le plus sûr d'obtenir la nécrose du foie consiste à donner le chloroforme mêlé à de l'huile par la voie gastrique (2 gr. par kilog., mêlé à 5 volumes d'huile). Une ou deux doses répétées à vingt-quatre heures d'intervalle, suffisent. La voie sous-cutanée donne des résultats plus incertains et moins complets.

Absorbé par inhalation, le chloroforme exerce aussi une action sur le foie et le sang. J'ai vu qu'une seule et relativement courte anesthésie peut suffire à provoquer la nécrose totale du foie et l'incoagulabilité du sang par disparition du fibrinogène. Mais le fait est exceptionnel et les conditions dans lesquelles il peut apparaître sont inconnues.

Société de Biologie. 1909. 264.

Académie des Sciences. 1909. 522. Nécrose du foie et incoagulabilité du sang à la suite de l'administration de chloroforme par inhalation pendant trente cinq minutes chez un chien paraissant en excellente santé. Mort après 28 heures. Des dosages de fibrine ont été faits avant l'anesthésie, immédiatement après et le lendemain ; avant l'anesthésie, le taux de la fibrine était normal; au moment de la mort, il ne restait pas trace de cette substance dans le sang.

Néanmoins, toute anesthésie exerce une action nécrosante sur le foie, action qui se poursuit après la cessation de l'inhalation. En général, les lésions présentent les mêmes caractères généraux que celles provoquées par l'ingestion, prédominent dans la région sus-hépatique des lobules, mais sont parcellaires, très discrètes et limitées à quelques cellules.

Société de Biologie. 1909. 27, 265, en collaboration avec A. Policard.

Whipple et Hurwitz, en Amérique, ont confirmé ces faits et ces conclusions. Ces auteurs ont vu que, chez le chien, toute anesthésie un peu prolongée provoque des lésions hépatiques et une baisse considérable de la teneur en fibrinogène du sang ; le fibrinogène

peut disparaître. Il réapparait au fur et à mesure que le foie répare ses lésions. Whipple et Hurwitz affirment que la teneur en fibrinogène du sang est un excellent indice de l'activité hépatique et concluent nettement que le fibrinogène prend naissance dans le foie ou tout au moins que la production du fibrinogène dépend étroitement de l'activité du foie. En France, Rathery et Saison ont confirmé les résultats histologiques obtenus par moi et Policard.

The Journal of experimental Medicine. 1912.
Société de Biologie. 1909. 716.

3° **Intoxications diverses. Oblitération des artères du foie.** — Le phosphore, l'acide arsénieux, les sérums hépatotoxiques, l'oblitération des artères du foie provoquent parallèlement des lésions hépatiques, la baisse ou la disparition du fibrinogène du plasma sanguin. Plus l'altération du foie est accusée, moins il y a de fibrinogène. Il faut être prévenu des insuccès possibles. Il est difficile de préparer un sérum hépatotoxique actif. La suppression complète de l'afflux artériel n'est pas facile à réaliser chez le chien en raison du grand nombre des communications des artères entre elles.

Action du phosphore : *Société de Biologie.* 1905. 493.
Académie des sciences. 1905. CXL, 800.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Juillet.
Sérums : *Société de Biologie.* 1905. 427.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Juillet.
Oblitération des artères du foie : *Société de Biologie.* 1905, 632 ; 1907. 650, 725 ; 1908. 61.
Acide arsénieux : *Société de Biologie.* 1909. 307.

4° **Sang sus-hépatique.** — Avant mes recherches, les physiologistes enseignaient que le sang, au sortir du foie : 1° ne contient pas de fibrine ; 2° n'est pas spontanément coagulable. Selon Lehmann, la fibrine disparaît dans le foie. J'ai démontré que le sang sus-hépatique, recueilli sur le chien vivant et pur de tout

mélange, se coagule spontanément. Dans mes expériences, la coagulation s'est accomplie en un temps variable, indépendant de l'état de jeûne ou de digestion. Le sang sus-hépatique s'est parfois coagulé plus rapidement que le sang carotidien, parfois en même temps, souvent avec un retard assez marqué.

Société de Biologie. 1906. 312.
Académie des Sciences. 1900. CXLIII, 653.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1906. Novembre, en collaboration avec Gautier et Kareff.

Le sang artériel contient plus de fibrine que le sang veineux correspondant, soit à l'état normal, soit pendant la période de régénération de la fibrine après la saignée ou la défibrination totale.

D'une manière générale, le sang de la veine sus-hépatique contient après la saignée ou la défibrination totale plus de fibrine que le sang artériel, le sang de la veine porte ou le sang de tout autre vaisseau.

Société de Biologie. 1906. 860.
Académie des sciences. 1906. CXLIX, 1161.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1904. 612.
Kareff. Thèse fac. méd. Lyon. 1908.

Le foie présente pendant la régénération de la fibrine, à l'exclusion de tout autre organe ou tissu, notamment de la moelle osseuse et de la rate, des modifications histologiques qui indiquent une participation des cellules hépatiques à la régénération. Le protoplasme des cellules de la région sus-hépatique présente des vacuoles qui renferment parfois des boules d'une substance homogène ; à la périphérie des lobules, accumulation de leucocytes polynucléaires neutrophiles.

Société de Biologie. 1907. 724 ; 1908. 995, en collaboration avec Mawas.

5° **Rôle de l'intestin.** — Corin et Ansiaux avaient localisé l'origine du fibrinogène dans l'intestin. J'ai montré :

Que l'ablation totale de l'intestin ne modifie pas la teneur du sang en fibrine ; si la survie est un peu

longue, on constate même souvent une augmentation de la teneur en fibrine.

Que la fibrine se régénère de la manière habituelle, malgré l'ablation de l'intestin, après la saignée et après la défibrination totale.

Société de Biologie. 1907. 144, 308.
Académie des Sciences. 1907. 526.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1907. Mai.

6° **Fibrinogène hépatique.** — J'ai constaté, avec A. Morel, qu'on peut entraîner par le chlorure de sodium à 1/100 du foie (et il est vrai de tous les tissus privés de sang) une matière albuminoïde qu'aucune réaction ne permet de différencier du fibrinogène.

Société de Biologie. 1905. 658 ; 1906. 688. Justification Dastre.
Société de Biologie. 1905. 739.

Dosages. Dosage de la fibrine de caillot. Le sang est recueilli dans un tube d'une centrifuge, le caillot lavé dans le tube même avec de l'eau distillée ; on renouvelle un grand nombre de fois le liquide de lavage. *Société de Biologie.* 1906. 681, en collaboration avec A. Morel et Kareff

Dosage du fibrinogène par l'acide acétique dilué. *Société de Biologie.* 1905. 657, en collaboration avec A. Morel et Péju.

III

Phénomènes électriques et thermiques pendant la coagulation du sang et du lait. Action des températures très basses. Substances modifiant l'activité de la présure.

1° **Sang.** — J'ai démontré expérimentalement avec Chanoz les propositions suivantes :

Si la coagulation du sang est accompagnée d'un phénomène électrique, ce phénomène est inférieur à

1/4000e de volt. Nos expériences ont été confirmées par R. Dubois qui avait soutenu une opinion différente, puis par A. Waller dont la compétence est universellement reconnue.

Société de Biologie. 1900. 396, 627.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900. Mai.

Justification : Dubois, A. Waller. *Société de Biologie* 1903. 1146.

2° **Lait.** — Il est absolument impossible d'affirmer que la coagulation du lait soit accompagnée d'un *phénomène électrique* attribuable à l'action du lab ferment. Après élimination des causes d'erreur, je n'ai jamais observé, soit avec l'électromètre, soit avec le galvanomètre, de phénomènes supérieurs à 1/3000 de volt. Dans quelques cas, je n'ai pas observé de phénomènes de l'ordre de 1/10000 de volt. Dans quelques expériences, faites avec de la présure et du lait, j'ai noté une déviation de sens inverse. Parfois, on constate une déviation en ajoutant simplement de la présure à de l'eau pure.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900. Juillet, en collaboration avec Chanoz.

Justification : Dubois et A. Waller. *Société de Biologie.* 1903. 1148.

La coagulation du lait, s'opérant vers 37° sous l'action combinée de la présure et d'une petite quantité de chlorure de calcium, ne s'accompagne pas d'un *phénomène thermique* appréciable. Le phénomène, s'il existe, est inférieur à 1/30e de degré centigrade.

Société de Biologie. 1900. 451.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900. Juillet, en collaboration avec Chanoz.

3° **Températures très basses.** — Les températures très basses (— 180° degrés) sont sans action sur la coagulabilité du sang et du lait, sur le pouvoir coagulant

de la présure, sur l'agglutinabilité et le pouvoir coagulant du sérum.

Société de Biologie. 1900. 761 ; 1901. 453, en collaboration avec Chanoz.

4° **Substances favorisant ou empêchant la coagulation du lait.** — J'ai montré que dans certaines conditions, l'alcool et l'éther favorisent l'action de la présure sur le lait. Si on ajoute à 10 cent. cubes de lait 1 cc. de présure et 1/2 ou 1 cc. d'alcool ou d'éther, la coagulation du mélange se produit en quelques instants. Des échantillons témoins, sans alcool ou éther, ne se coagulent qu'après plusieurs heures.

Les alcools méthylique et amylique agissent comme l'alcool éthylique. L'acétone, l'acétate d'éthyle, le carbonate d'éthyle exercent la même influence dans les mêmes conditions.

Société de Biologie. 1920. 918.

Le nucléinate de soude s'oppose à l'action de la présure sur le lait. L'addition de chlorure de calcium et de présure provoque la coagulation du lait nucléaté.

Société de Biologie. 1920. 918.

IV

Glycogénie. Sucre du sang.

1° **Disparition du glycogène hépatique, sous l'influence de la pilocarpine et de l'adrénaline.** — J'ai prouvé avec mes élèves Billet et Kareff que l'adrénaline (0,01) ou la pilocarpine (0,1) injectées à un chien de taille moyenne, peuvent faire disparaître le glycogène en moins d'une heure.

Au moment de mes recherches, on ignorait la cause de la glycosurie provoquée par ces substances. Des auteurs éminents avaient soutenu que l'adrénaline provoque l'augmentation du glycogène du foie, en se basant sur des constatations histologiques, mais en négligeant de réaliser des expériences comparatives. Mes comparaisons ont été faites sur le même animal auquel on prélevait un morceau de foie avant et après l'injection. J'ai, soit dosé le glycogène, soit comparé des coupes. Mes expériences ont été faites sur le chien et le lapin.

Justification : Noël Paton, Mademoiselle Gruzeswka, ont d'une manière indépendante, confirmé mes résultats.

Contrairement à une opinion émise, l'adrénaline diminue le glycogène du foie et augmente le sucre du sang, même après l'ablation totale du pancréas.

Société de Biologie. 1904. 66, 111, 191, 855, 865 ; 1905. 202.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905. Novembre.
Académie des sciences. 1904. 170, 191.

L'adrénaline paraît agir par l'intermédiaire des nerfs. En effet : a) l'adrénaline ne modifie pas *in vitro* la transformation du glycogène en sucre dans les cellules hépatiques ; b) l'atropine protège *in vivo* les cellules hépatiques contre l'adrénaline. Or l'atropine paralyse les nerfs sécréteurs. Des fragments de foie prélevé sur un même animal, avant et après l'injection d'adrénaline, contiennent sensiblement la même quantité de glycogène si le sujet a reçu au préalable de l'atropine.

Société de Biologie. 1908. 866.

2° **Influence de la saignée.** — Avec A. Morel et Kareff, j'ai montré que la saignée peut faire disparaître entièrement, en moins d'une heure, le glycogène hépatique chez le chien.

Société de Biologie. 1906. I, 405.

3° **Influence de l'abrine, de la bile, de l'asphyxie.** — L'abrine, la bile de bœuf injectées dans une veine mésaraïque provoquent la diminution du glycogène du

foie. L'action de ces poisons est liée à leur pouvoir hémolytique et à l'état asphyxique plus ou moins prononcé qui est à la conséquence de la destruction des globules rouges.

L'action de l'asphyxie, bien étudiée d'une manière générale par DASTRE, s'exerce même après la section de tous les nerfs, anatomiquement distincts du foie.

Société de Biologie. 129, 30, 1013.

4° **Choline.** — La choline, qui présente des propriétés voisines de celles de la pilocarpine (DESGREZ) est sans action sur le glycogène du foie, mais provoque la contraction des réservoirs contractiles (estomac...).

Société de Biologie. 1908. 1056.

5° **Action des corps ternaires sur la fonction glycogénique.** — J'ai complété avec A. MOREL par des expériences comparatives précises les notions acquises concernant l'action des corps ternaires sur la fonction glycogénique du foie.

J'ai comparé sur le même animal (chien, lapin), *avant* et *après l'injection* de corps dans une veine mésaraïque, la teneur d'un échantillon de foie en glycogène. J'ai injecté de la glycérine, de la mannite, de l'arabinose, du dextrose, du lévulose, du saccharose, du maltose, de l'inuline ; seuls le dextrose et le lévulose ont augmenté, d'une façon sensible, le glycogène hépatique.

Société de Biologie. 1904. 190.

6° **Consommation tissulaire du glycose.** — Avec E. DUFOURT, j'ai comparé la consommation tissulaire du glucose injecté dans les veines du chien. Plus l'injection est conduite lentement, plus il y a de sucre retenu. Fait inattendu, dans l'état de jeûne, les tissus de l'animal paraissent moins aptes à utiliser le glucose. L'ictère, provoqué par la ligature du cholédoque, l'alcoolisation à dose modérée prolongée pendant un an,

(5 cc. à 4 cc. par kilog. tous les jours), l'âge ne modifient pas sensiblement le pouvoir assimilateur des tissus.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1901. Septembre.

7° **Diabète pancréatique.** — Avec HUGOUNENQ, j'ai étudié chez le chien le diabète pancréatique expérimental. J'ai recherché l'influence des régimes, des principes constituants du pancréas et d'un certain nombre de poisons sur l'élimination du sucre. Plus l'alimentation est riche en viande, plus le sucre s'élève dans l'urine. L'ingestion de gomme arabique est sans influence. Une alimentation exclusivement composée de substances grasses fait tomber l'élimination du sucre à peu près au niveau de celle observée pendant l'inanition. Le trouble digestif le plus léger, la diarrhée suffisent à diminuer le sucre dans l'urine.

Les différents éléments constituants du pancréas sont sans action. Incidemment, nous avons vu que les nucléines augmentent, mais faiblement, la quantité d'acide urique. L'atropine atténue la glycosurie.

Archives de Physiologie. 1897. Octobre.

8° **Glycolyse.** — Claude BERNARD a démontré que le sucre disparaît dans le sang extrait des vaisseaux (glycolyse). J'ai constaté avec A. MOREL que la glycolyse n'a pas lieu dans le sang débarrassé des globules par la centrifugation, ni dans le sang laqué avec de l'eau distillée. Le ferment glycolytique ne préexiste donc pas dans le plasma.

Société de Biologie. 1903. 215.

J'ai constaté que la glycolyse n'a pas lieu dans le sang rendu incoagulable par une injection intra-veineuse de peptone, puis extrait des vaisseaux, ni dans le sang additionné in vitro de nucléinate de soude.

Société de Biologie. 1913. I, 569, 779, en collab. avec SARVONAT.

V

Evolution des graisses dans l'organisme. Action du sérum sur les éthers.

1° **Action du sang et du sérum sur les graisses neutres naturelles.** — Un chimiste éminent avait annoncé l'existence dans le sang d'une lipase à laquelle il attribuait un rôle important dans l'évolution des graisses de l'organisme. J'ai démontré, avec A. Morel, que le sang et le sérum sont sans action sur les graisses neutres naturelles et débrouillé les causes d'erreurs constituées par la variation spontanée du sérum et l'absence d'expériences comparatives.

Pour démontrer l'action du sérum sur les graisses neutres, l'auteur du travail faisait une solution avec 400 cc. d'eau et 100 cc. d'une solution de carbonate de soude à 5 gr. 72 par litre. Le mélange était stérilisé, puis agité avec 1 gr. d'huile de pied de bœuf et mis à l'étuve. A des intervalles déterminés, on titrait, à la phtaléine, l'alcalinité du mélange.

J'ai répété avec A. Morel exactement l'expérience et constaté les faits suivants :

Le sérum entièrement dépourvu de microbes ne fait pas diminuer l'alcalinité du mélange carbonate + huile;

Lorsque le sérum n'est pas aseptique, le mélange devient acide ;

L'alcalinité d'un mélange, qui n'avait pas changé tant que celui-ci était resté aseptique, diminue dès qu'on l'ensemence avec quelques gouttes d'un mélange contaminé ;

Le changement dans la réaction d'un milieu contaminé, huile + carbonate de soude + sérum, doit être attribué, pour la plus grande part, à une variation du

sérum. *La présence de l'huile n'est pas nécessaire* pour que le milieu devienne acide à la phtaléine. Des expériences comparatives prouvent cette conclusion.

Pas plus que le sérum, le sang total ne contient de ferment agissant sur l'huile. La diminution de l'alcalinité, constatée dans le cas où le mélange contient des microbes, n'est pas due à la mise en liberté d'acide oléïque par saponification de l'huile. Il n'y a pas d'acides gras combinés au carbonate de soude.

Société de Biologie. 1902. 498, 781, 785.
Académie des sciences. 1902.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1902. Juillet.

2° Action du carbonate de soude sur la monobutyrine. — Le sérum saponifie la monobutyrine. On a soutenu que l'alcalinité de la liqueur exerçait une influence énorme sur l'action de la monobutyrinase. J'ai constaté avec A. Morel que *le carbonate de soude en solution étendue saponifie la monobutyrine.* La quantité d'acide mis en liberté est proportionnelle à la concentration de la liqueur en carbonate. Le carbonate de soude ne paraît pas exercer une influence sur l'action du sérum, mais suffit à lui seul à dédoubler certains éthers.

Société de Biologie. 1902. 1521.

3° Action du sérum sur les éthers. — Le sérum est sans action et ne saponifie pas les graisses neutres, telles que l'oléine. J'ai recherché avec A. Morel l'action du sérum sur d'autres éthers et comparé cette action à celle d'une solution diluée de carbonate de soude. Certains éthers ne sont saponifiés, ni par le carbonate de soude, ni par le sérum ; c'est le cas des éthers aromatiques oxydés tels que le phénétol. D'autres éthers sont saponifiés, mais faiblement, tel l'éther amyl-salicylique. Un grand nombre d'éthers sont dédoublés par le carbonate de soude.

Société de Biologie. 1903. 682, 984 ; 1900. 717.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900. Septembre, en collaboration avec Chanoz.

La lipase pancréatique dédouble l'oléine, en présence de sang, aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air.

Le sérum dédouble la monobutyrine et d'autres éthers aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air.

Société de Biologie. 1903. 981.
Note d'ensemble : *Société de Biologie.* 1903. 1209.

4° Disparition de l'extrait éthéré dans le sang conservé à l'étuve. Présence nécessaire de l'oxygène. Pas d'augmentation de la glycérine et des acides gras. — COHNSTEIN et MICHAELIS avaient constaté que si on mélange du sang et du chyle et si on fait passer à travers ce mélange un courant d'air, la proportion des graisses diminue. Ce résultat était diversement interprété ; l'intervention des microbes n'avait pas été éliminée.

J'ai constaté les faits suivants :

1° L'extrait éthéré diminue dans le sang conservé aseptiquement à l'étuve ;

2° Il n'y a pas augmentation en quantité équivalente de l'acidité du sang, de la glycérine, des acides gras libres ou à l'état de savons ;

3° La présence de l'oxygène est nécessaire. La diminution de l'extrait éthéré est insignifiante dans un échantillon conservé en tube scellé soumis au préalable pendant deux ou trois heures au vide de la trompe ;

4° La diminution des éthers *in vitro* paraît liée à l'existence des globules du sang. Elle n'a pas lieu ou elle est extrêmement faible dans le sérum pur débarrassé des globules par la centrifugation ; elle a lieu, quoique atténuée, dans le sérum recueilli à la suite de la coagulation et contenant encore des globules.

Société de Biologie. 1902. 243. 781.
Académie des sciences. 1902. 10 mars, p. 621.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1902. Juillet, en collaboration avec A. MOREL.

Nécessité de préciser le mode d'extraction. — J'ai recherché l'importance de la diminution de l'extrait

éthéré suivant la méthode d'extraction employée et l'influence des conditions d'alimentation du sujet en expérience, notamment l'influence de l'inanition.

Les substances qui disparaissent par le séjour prolongé à l'étuve sont les substances solubles d'emblée dans l'éther. Celles qui nécessitent pour se dissoudre dans l'éther un traitement préalable prolongé du sang par l'alcool bouillant augmentent. Le rôle de l'alimentation paraît nul.

Société de Biologie. 1907. 286, en collaboration avec A. Morel

L'oléine introduite par l'alimentation disparaît dans le sang conservé à l'étuve. — Dans le sang conservé à l'étuve, à *l'abri des microbes*, l'extrait éthéré disparaît rapidement sans que la glycérine et les acides gras augmentent d'une manière correspondante. Je me suis demandé quel serait dans ces conditions le sort d'une graisse introduite par l'alimentation et passée dans le sang. J'ai utilisé l'oléine et constaté que l'acide oléique contenu dans le sang à l'état de combinaison saponifiable disparaît à peu près dans les mêmes proportions que l'extrait éthéré.

Société de Biologie. 1905. 616, en collaboration avec A. Morel.

La glycérine surajoutée ne disparaît pas. — J'ai prouvé que la glycérine surajoutée ne disparaît pas dans le sang conservé à l'étuve, même après huit jours de séjour. Ce fait montre bien que l'extrait éthéré ne disparaît pas par saponification.

Société de Biologie. 1902. 983, 1038, en collaboration avec A. Morel.

Le laquage du sang n'empêche pas in vitro la disparition de l'extrait éthéré. — J'ai démontré avec A. Morel que si on ajoute à du sang, immédiatement après sa sortie du vaisseau, de l'eau distillée dans la proportion de dix volumes pour un volume de sang, la glycose contenu dans le sang ne disparaît pas sensiblement, même après un séjour de quarante huit

heures à l'étuve. Nous avons obtenu des résultats différents en ce qui concerne l'extrait éthéré qui disparaît dans le sang laqué par plus de vingt volumes d'eau distillée.

Société de Biologie. 1903. 683.

5° **Action du foie sur l'éther amyl-salicylique.** — L'éther amyl-salicylique est dédoublé dans l'organisme principalement, sinon exclusivement par le foie.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900. Septembre, en collaboration avec Chanoz.

VI

Sécrétions externes. Sécrétion biliaire. Bile.

1° **Variations de la sécrétion biliaire. Influence de divers médicaments.** — J'ai étudié avec E. Dufourt les variations de la sécrétion biliaire et de quelques principes constituants de la bile chez des chiens et des porcs porteurs de fistules permanentes.

La bile possède un pouvoir cholagoque certain. Sous l'influence de l'ingestion de bile, il n'y a pas seulement élimination de la bile ingérée ; la fonction biligénique est excitée.

Le salicylate de soude augmente la quantité ; l'augmentation porte surtout sur l'eau.

Le calomel diminue la quantité de bile ; la diminution porte aussi sur les sels biliaires et les savons.

L'huile est sans action ; donnée mêlée à de la bile, elle masque les propriétés de celle-ci.

La glycérine, le carbonate de soude sont sans action.

La sécrétion biliaire subit de grandes variations dont les lois ne peuvent être actuellement fixées. L'influence des repas, chez un animal soumis à un régime régulier, est nulle.

Cholestérine. La cholestérine provient non seulement du foie, mais aussi des parois de la vésicule. La bile de vésicule non filtrée contient plus de cholestérine que la bile filtrée.

La cholestérine ingérée n'est pas éliminée par la bile.

Société de Biologie. 1896. 487.
Archives de Physiologie. 1896. Juillet. 1897. Juillet.

2° Préparation de la biliverdine. Altérations des pigments biliaires. Autolyse du foie. — J'ai fait connaître avec HUGOUNENQ un procédé de préparation de la biliverdine ; le bioxyde de sodium permet de passer rapidement de la bilirubine à la biliverdine.

J'ai suivi avec HUGOUNENQ les transformations des pigments biliaires sous l'influence des microbes, ainsi que les modifications subies par le foie sous l'influence de l'autolyse. Les acides biliaires, qui n'existent qu'à l'état de traces dans le foie, immédiatement après la mort, diminuent ; il y a régression des albuminoïdes (avec prédominance des leucines) et des graisses ; un pigment nouveau, voisin de l'hématine, apparaît

Société de Biologie. 1896. 429, 430 ; 1899. 667.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1896. Juillet. 1899. Septembre.

3° Excrétion de la bile. — Les canaux excréteurs de certaines glandes constituent des appareils de régulation très perfectionnés. Le produit sécrété, mis en réserve, est déversé au moment propice. J'ai étudié l'appareil excréteur de la bile.

Mes recherches comprennent une partie anatomique et une partie physiologique.

Dans la partie anatomique, j'ai étudié la disposition générale des voies biliaires, la structure histologique

des appareils musculaires et nerveux de ces organes chez un grand nombre d'animaux (poissons, reptiles, oiseaux, mammifères) ; de nombreux dessins originaux sont annexés à mon travail.

Dans le domaine de la Physiologie, j'ai analysé le fonctionnement, soit des divers éléments musculaires par lesquels s'exécutent les mouvements des voies biliaires (vésicules, canaux, sphincter), soit des divers éléments nerveux qui règlent le jeu de ces muscles (nerfs moteurs, nerfs d'arrêt, centres réflexes).

Les voies biliaires de tous les vertébrés sont contractilcs. La contractilité de ces organes est, en général, assez faible. Elle peut être néanmoins étudiée par les procédés de la méthode graphique. Elle est comparable à celle de tous les organes à fibres lisses.

Les voies biliaires sont animées de mouvements spontanés, rythmés, analogues à ceux que présentent l'estomac, l'intestin... Ces mouvements sont particulièrement évidents chez certains oiseaux, en particulier chez le pigeon.

Il existe à l'extrémité duodénale du canal cholédoque un véritable sphincter (déjà vu sur le terrain anatomique par Oddi). J'ai constaté que ce sphincter peut, en se contractant, s'opposer complètement, et parfois pendant un temps relativement très long, au cours de la bile.

Les muscles des voies biliaires ont un système nerveux intrinsèque, formé d'un réseau de nerfs sans myéline et de ganglions. Ces ganglions sont de véritables centres automoteurs. L'influence des centres nerveux bulbaires et médullaires peut être excito-motrice ou inhibitrice. Elle détermine, suivant les conditions, soit la contraction, soit le relâchement des différentes parties de l'appareil excréteur de la bile.

Les nerfs grands splanchniques sont les nerfs moteurs des voies biliaires. Leur excitation provoque la contraction de l'ensemble des parties de l'appareil excréteur. Le relâchement des organes moteurs des voies d'excrétion de la bile ne peut être généralement pro-

voqué que par voie réflexe. En particulier, l'excitation du bout central des nerfs grands splanchniques détermine la décontraction de la vésicule biliaire. J'ai vu l'excitation du bout central des nerfs vagues provoquer simultanément la dilatation du sphincter duodénal et la contraction de la vésicule.

L'*asphyxie* détermine la contraction de l'ensemble des voies biliaires. Le *curare*, l'*atropine* déterminent le relâchement des canaux et réservoirs de la bile. La *pilocarpine*, l'*adrénaline*, le phénomène inverse. La pilocarpine peut provoquer la fermeture complète et durable du sphincter cholédoque. La *peptone* arrête la sécrétion biliaire, mais fait contracter la vésicule.

Archives de Physiologie. 1893.

DOYON. *Thèse de la faculté des sciences de Paris.* 1893.

Société de Biologie. 1902. 147 (adrénaline) ; 1903. 314 (peptone).

Justification : BAINBRIDGE et DALE. *J. of. Physiology.* 1905-1906. FREESE. *Bull. John Hopkins Hospital.* COURTADE et GUYON. *Société de Biologie.* 1904.

4° **Effets d'un obstacle permanent à l'excrétion de la bile.** — Les chiens, auxquels on excise une partie du canal cholédoque entre les deux ligatures, peuvent survivre plusieurs mois. Ils maigrissent beaucoup et présentent une tendance aux ulcérations. L'ictère apparaît et devient très intense. Les urines contiennent des pigments biliaires et de l'albumine. On observe une anémie rapide. Au bout d'un mois, le nombre des globules rouges peut diminuer de moitié et le taux de l'hémoglobine tomber au-dessous de 4 0/0. Le sérum est teinté en jaune. Le pouls est très rapide. Avec le temps, un certain nombre de symptômes s'amendent, l'ictère s'atténue. Chez le chien, une sclérose subaigüe envahit les espaces porte et tend à pénétrer dans les lobules. Des lésions rénales apparaissent.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1901. Septembre, en collaboration avec E. DUFOURT et PAVIOT.

Sur bien des points, ce mémoire est une confirmation de faits déjà connus.

5° **Ostéomalacie expérimentale d'origine biliaire.** — J'ai décrit le premier l'ostéomalacie d'origine biliaire. Depuis, mes constatations ont été étendues et généralisées par PAVLOW.

Mon observation concernait une jeune chienne à laquelle j'avais pratiqué une fistule biliaire permanente après excision d'une partie du cholédoque entre deux ligatures. Mort dix mois après l'opération. Les sept derniers mois, les voies biliaires étaient infectées. Les trois derniers mois, symptômes nets d'osteomalacie ; l'animal ne pouvait ni marcher ni se tenir debout. A l'autopsie, les os pouvaient être coupés facilement ; au microscope : espaces aggrandis ; lamelles minces ; une substance hyaline rouge, légèrement fibrillaire remplace en partie ce qui était calcaire.

Observation communiquée à M. ADENOT.

6° **Anastomoses entre le système porte et le système des veines caves par l'intermédiaire de l'épiploon.** — J'ai observé, chez le chien, un cas, démontrant que la suture de l'épiploon aux lèvres de la plaie abdominale favorise considérablement, chez l'animal dont on a lié le cholédoque, la création d'importantes voies collatérales reliant le système porte au système nerveux général par l'intermédiaire de l'épiploon. Le développement de ces anastomoses avait favorisé la résorption de l'ascite.

Société de Biologie. 1902. 812. Des faits comparables étaient bien connus des chirurgiens.

VII

Sécrétions internes.

1° **Parathyroïdes des oiseaux et des tortues.** — J'ai le premier, fait connaître avec mes élèves KAREFF et JOUTY les parathyroïdes chez les oiseaux et les tortues.

J'ai décrit la situation et la structure de ces organes et démontré leur rôle. A cette époque, le rôle comparé des glandes thyroïdes et des parathyroïdes était encore en discussion. Mes recherches ont apporté des preuves nouvelles et absolues en faveur du rôle distinct de ces deux catégories d'organes.

Chez les oiseaux, l'ensemble de l'appareil thyroïdien est placé dans le thorax. Les glandes sont au nombre de deux, une de chaque côté de la trachée. Les glandules sont situées, soit immédiatement au-dessous des glandes, soit un demi ou un centimètre au-dessus ; généralement, on trouve une glandule de chaque côté, parfois deux.

Chez les tortues, les parathyroïdes sont au nombre de deux, une de chaque côté à la base du cou. Elles sont situées loin de la glande thyroïde, très près et au-dessus du thymus, contre la crosse de l'aorte droite ou gauche au niveau du point où le vaisseau s'infléchit en arrière.

Le premier, Gley a attiré l'attention sur l'importance des glandules. Vassale en Italie, Moussu en France, ont les premiers montré les différences qui séparent, au point de vue fonctionnel, la glande des glandules. On savait que la suppression des glandes provoque des troubles trophiques et des arrêts de développement. Vassale et Moussu ont prouvé que la suppression des glandules détermine des accidents aigus (convulsions, paralysies) et la mort rapide. Toutefois, les conclusions de ces auteurs étaient discutées.

J'ai donné chez les oiseaux et les tortues la preuve des propriétés distinctes de la glande et des glandules. Sur le terrain de la chimie, j'ai prouvé une différence entre ces deux organes ; les parathyroïdes ne contiennent pas ou contiennent très peu d'iode.

La destruction par cautérisation des seules glandules détermine, chez l'oiseau, des paralysies, des contractures, des tremblements fibrillaires, des secousses mus-

culaires, des tremblements généralisés, de la dyspnée, de la diarrhée, des vomissements, une soif intense, de l'hyperexcitabilité. L'animal présente au début, une démarche très incertaine, ataxique, puis ne tarde pas à rester étendu. La crête des coqs est par moment très congestionnée et violacée. Les accidents débutent une à deux heures après l'opération. La mort peut survenir très rapidement, quelques heures après le début des accidents, parfois vingt-quatre à trente-six heures seulement après l'intervention.

Société de Biologie. 1904. II.
Académie des sciences. 1904. CXXXVIII. 53.
JOUTY : *Thèse fac. médecine de Lyon.* 1904.

Chez la tortue, la destruction des deux glandules provoque des paralysies et la mort. La durée de la survie dépend principalement de la température. Chez les tortues conservées à 12-18°, la mort survient du troisième au huitième jour.

Société de Biologie. 1904. 691.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1907.

2° **Teneur en iode.** — J'ai constaté avec mon élève CHENU que chez la tortue, les glandules ne contiennent pas d'iode ou contiennent très peu de cette substance. La thyroïde contient beaucoup d'iode. Ce résultat obtenu grâce à l'emploi de réactifs rigoureusement exempts d'iode était contraire à l'opinion admise à cette époque et confirmait un premier travail de comparaison entre les glandes et les glandules, entrepris sur mon initiative, chez d'autres espèces animales par MM. CHENU et A. MOREL. Chez le chien, les para contiennent quatre fois moins d'iode que la glande.

Localisation de l'iode dans la carapace. — J'ai constaté à propos de ces recherches que, dans la carapace et le plastron de la tortue, l'iode est localisé dans la

partie cornée, c'est-à-dire dans les écailles, fait qui vient à l'appui de l'opinion soutenue par A. Gautier au sujet de la répartition de l'iode dans les organismes animaux, (en collaboration avec Chenu).

Société de Biologie. 1904. 94.

Académie des sciences. 1904. CXXXIX, 157.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1907. Mai.

Société de Biologie. 1904. P. 680 (Chenu et A. Morel).

VIII

Origine hépatique de l'urobiline.

Chez le chien, l'urobiline, qui n'existe souvent qu'à l'état de traces dans l'urine normale, augmente sous l'influence du chloroforme, donné par inhalation ou par la voie gastrique. L'excrétion peut persister à un taux élevé pendant plusieurs jours.

Le chloroforme détermine l'apparition de l'urobiline dans le sérum, même si on a supprimé les reins par ligature de la totalité de leurs pédicules vasculo-nerveux. Je n'ai pas pu déceler d'urobiline dans le sérum normal.

Ces faits sont contraires à l'hypothèse d'une production de l'urobiline exclusivement par les reins dans le cas d'intoxication par le chloroforme et viennent à l'appui d'une origine hépatique, au moins partielle, de

ce pigment. Le chloroforme exerce une action élective sur le foie. J'ai prouvé qu'une courte anesthésie provoque des lésions hépatiques. (v. page 25).
L'éther n'augmente pas l'urobiline urinaire.

Société de Biologie. 1909. 574 ; 1909. 616, en collaboration avec GAUTIER.

IX

Défense de l'organisme. Fonction uréopoiétique du foie. Rôle de l'épiploon. Modification du sang chez les animaux soumis à l'air comprimé.

1° **Crises tétaniques et lésions rénales après l'ablation du foie chez la grenouille.** — J'ai montré que les grenouilles, qui ont subi l'extirpation totale ou presque totale du foie, présentent des crises tétaniques comparables à celles provoquées par la strychnine. Ces crises apparaissent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un choc dès le quatrième ou cinquième jour après l'opération, parfois même dès la quinzième heure en été. La mort survient en général 4 ou 5 jours après l'ablation, mais pas toujours à la suite des crises. Les lésions rénales consistent en altérations du protoplasme,

apparition de vacuoles et de graisses dans la région supra-nucléaire des cellules des tubuli contorti.

Société de Biologie. 1906. 182 ; 1907. 987 ; 1908. 271 ; 1909. 442.

Académie des sciences. 1909. 860.

Congrès de Physiologie de Heidelberg. Présentation de photographies en couleurs des lésions observées.

En collaboration avec A. POLICARD.

Justification : Neuf mois après nos premiers travaux, NOLF a observé des convulsions chez des poissons (Scylliums) auxquels il avait enlevé le foie. *Archives internationales de Physiologie*. 1906. 245.

2° **Lésions rénales consécutives à la suppression de la circulation artérielle chez le chien.** — Des lésions rénales apparaissent, chez le chien, à la suite de la ligature du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure c'est-à-dire à la suite de la suppression de tout afflux de sang artériel au foie. Les lésions sont localisées au segment à bordure striée et à bâtonnets. On observe de la nécrose épithéliale : hémogénéisation du protoplasme, disparition de la bordure striée et des bâtonnets, déformation, ratatinement des noyaux avec transformation pycnotique, émission de lobules sarcodiques dans la lumière tubulaire.

Société de Biologie. 1907. 866, en collaboration avec POLICARD.

3° **Crises tétaniques chez le chien.** — Chez le chien, la suppression *complète*, de tout afflux artériel au foie provoque *fatalement* des crises convulsives très intenses qui débutent par des secousses isolées, puis se généralisent.

Société de Biologie. 1907. 429, 867.

4° **Fonction uréopoiétique du foie.** — J'ai apporté avec E. DUFOURT des preuves de l'importance du foie dans la formation de l'urée et démontré la nécessité de la présence de l'oxygène.

La suppression de la circulation artérielle hépatique entrave la formation de l'urée ; le rapport de l'urée à

l'azote total baisse considérablement. Chez un chien, le coefficient est tombée à 19,53 0/0, au lieu de 83 à 86 0/0, chiffre normal. Toutefois, jamais l'urée ne disparaît complètement. Expériences chez le chien et le lapin.

Ce mémoire contient une étude détaillée des artères qui irrigent le foie du chien et du lapin. Par suite des nombreuses anastomoses, il est très difficile d'obtenir chez le chien la cessation de tout afflux de sang artériel. La ligature de la seule artère hépatique est insuffisante. Il faut lier la mésentérique supérieure et le tronc coeliaque.

Archives de Physiologie. 1898.

5° **Rôle de l'épiploon.** — L'accaparement des particules solides par l'épiploon a déjà été mis en évidence par Milian en 1899, et surtout par Heger en 1904. En 1898, Roger avait le premier attiré l'attention sur le rôle défensif de cet organe dans l'infection microbienne. J'ai publié des expériences très démonstratives et suivi le transport des particules injectées (pulpe de foie) dans le péritoine à de grandes distances et jusque dans le thorax.

Société de Biologie. 1905. 591 ; 1906. 129.

6° **Action de l'air comprimé sur la composition du sang.** — On admet, mais non universellement, que la diminution de tension de l'oxygène dans le sang provoque, par une sorte de réaction de défense, une augmentation du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine.

J'ai constaté avec A. Morel que le nombre des globules rouges avait diminué de plus d'un tiers chez des lapins soumis pendant vingt et un jours à une pression croissante dans la chambre de travail d'une cloche servant à la construction d'une pile de pont. La quantité d'hémoglobine, la quantité de fer 0/0 et la densité du sang n'ont pas varié. Dix jours après

la sortie des animaux, le chiffre des globules rouges était redevenu normal. Un animal témoin, soumis au même régime alimentaire et mis à la cave dans une demi-obscurité n'a subi aucune modification.

La démonstration du rôle de la tension de l'oxygène sur la surface absorbante de ce gaz a donc une valeur cruciale.

Société de Biologie. 1901. 741.

X

Dissociation des nerfs moteurs et inhibiteurs dans un même tronc nerveux au moyen de la pilocarpine. Innervation des bronches, de l'estomac, de l'œsophage.

1° **Nerfs inhibiteurs des muscles bronchiques.** — On connaissait les nerfs moteurs des poumons. On n'avait jamais pu mettre en évidence des nerfs capables d'abaisser le tonus des muscles bronchiques. J'ai le premier démontré l'existence de nerfs inhibiteurs pour ces muscles. J'ai prouvé que ces fibres sont mélangées aux fibres motrices dans le tronc du pneumogastrique et indiqué les conditions dans lesquelles l'action antitonique peut être mise en évidence. Une de ces conditions est l'empoisonnement préalable de l'animal par la pilocarpine.

Mes expériences ont été faites sur le chien curarisé, soumis à la respiration artificielle. La bronche gauche est isolée ; le poumon correspondant, légèrement insuflé, est mis en communication avec un ma-

nomètre inscripteur très sensible. L'excitation du pneumogastrique ou des filets pulmonaires de ce nerf provoque la contraction des muscles bronchiques ; l'injection de deux ou plusieurs centigrammes de pilocarpine dans les veines ou la plèvre a les mêmes conséquences. L'excitation du nerf pneumogastrique ou de ses fibres pulmonaires après l'administration de la pilocarpine détermine le relâchement des muscles bronchiques.

L'expérience peut prendre une valeur cruciale. Avant l'injection de pilocarpine, on peut séquestrer un des poumons au moyen d'une ligature très serrée au niveau du hile, de manière à empêcher la pilocarpine de pénétrer dans ce poumon. On enlève ensuite les deux poumons de la cage thoracique, puis on excite comparativement les nerfs pulmonaires de l'un et de l'autre poumon. Les muscles bronchiques se relâchent du côté qui était perméable à la pilocarpine, et se contractent au même moment dans l'autre poumon.

Archives de Physiologie. 1897. Avril.
Société de Biologie. 1914. 196.

2° Influence inhibitrice du pneumogastrique sur les mouvements de l'estomac chez le chien. — J'ai démontré le premier, au moyen d'un artifice, l'existence de fibres d'arrêt dans le tronc du pneumogastrique par l'excitation *directe* des filets centrifuges de ce nerf.

Chez le chien, l'excitation du bout périphérique du nerf pneumogastrique provoque toujours la contraction de l'estomac dans les conditions ordinaires.

J'ai constaté que deux excitations consécutives du bout périphérique du nerf pneumogastrique ont des effets absolument différents si, dans l'intervalle, une injection de pilocarpine (un à plusieurs centigrammes dans les veines) a été pratiquée à l'animal en expérience. L'influence du pneumogastrique, de motrice qu'elle était, devient inhibitrice. La diminution du tonus gastrique est, en général, suivie d'une contraction exceptionnellement énergique.

La strychnine provoque les mêmes effets que la pilocarpine, mais d'une manière moins constante. Mes expériences ont été confirmées par BATELLI.

Archives de Physiologie. 1895. Avril.
Justification : BATELLI. *Thèse Genève.* 1896.

3° **Nerfs moteurs et inhibiteurs de l'estomac des oiseaux.** — L'excitation du nerf pneumogastrique provoque des contractions rythmées qui parfois se succèdent pendant plusieurs heures si les fibres sensitives ne sont pas sectionnées.

Le nerf pneumogastrique agit différemment, suivant que l'estomac est au repos ou en mouvement. Dans une même expérience, des mouvements, provoqués par une première excitation, peuvent être arrêtés par une seconde application du courant pratiquée sur le même nerf et dans les mêmes conditions.

Le nerf splanchnique contient des fibres motrices et des fibres inhibitrices. La pilocarpine provoque la contraction du jabot, du ventricule succenturié et du gésier. Deux excitations successives du pneumogastrique et du splanchnique sont suivies d'effets très différents si, dans l'intervalle, une injection de pilocarpine a été pratiquée à l'animal. Toujours, si le ventricule succenturié et le gésier sont fortement contractés sous l'influence de la pilocarpine, l'excitation de ces nerfs provoque la décontraction de ces réservoirs.

Mouvements du jabot, du ventricule succenturié et du gésier chez les oiseaux. — J'ai appliqué à l'étude des mouvements de l'estomac des oiseaux, la méthode de l'inscription graphique. Le jabot présente fréquemment des mouvements rythmés faibles et lents. Pendant la digestion, le ventricule succenturié et le gésier sont animés de mouvements rythmés. La simple distension des ampoules dans les cavités de l'estomac suffit à provoquer ces mouvements dans l'animal a jeun. La contraction du ventricule succenturié est très analogue à celle de l'estomac des mammifères. Les mou-

vement du gésier se succèdent plus régulièrement et sont plus énergiques. La forme de chaque contraction du gésier est celle d'une systole cardiaque ou d'une secousse musculaire. Si on compare sur un graphique deux tracés parallèles, du ventricule succenturié et du gésier, on constate généralement une alternance remarquable des contractions des deux réservoirs.

J'ai observé dans l'épaisseur des masses charnues du gésier de nombreuses cellules nerveuses disséminées sur le trajet de petits filaments nerveux ou groupés en amas. J'ai décrit et figuré les terminaisons nerveuses ; ce sont des filaments nerveux très fins, variqueux, dépourvus de toute gaine, qui parfois se terminent en un bouquet de petites fibres.

Archives de Physiologie. Deux mémoires en 1894. Octobre ; 1897. Avril.

Société de Biologie. 1897. 57.

Justification. Rossi. *Archivio di Fisiologia.* 1895. 375. *Acc. dei Lencei.* 1905. Confirmation des faits que j'ai découverts.

4° **Nerfs moteurs de l'œsophage chez le chien.** — J'ai montré qu'un des nerfs moteurs de l'œsophage provient du ganglion cervical supérieur du sympathique. Mes travaux sont consignés dans un mémoire publié par mon élève Espézel.

Espézel : *Journal de Physiologie et de Pathologie générale.* 1901. 555. *Thèse de la fac. de médecine de Lyon.* 1901.

XI

Accomodation pour la vision éloignée.

J'ai découvert, avec mon maître Morat, que le grand sympathique est le nerf de la vision éloignée. Excité au cou, ce nerf provoque l'aplatissement du cristallin.

Mes expériences ont été faites chez le chien et le chat. Les effets de l'excitation ne sont bien apparents que si l'excitation surprend l'œil en état d'accomodation pour des objets rapprochés. Dans ce but, nous avons employé des myotiques (morphine, ésérine, nicotine). Le professeur Weiss et M. Mawas, d'une manière indépendante ont confirmé nos travaux.

Archives de Physiologie. 1891. Juillet. *Thèse de la fac. de méd. Lyon.* 1891.

Il existe deux ordres de nerfs ciliaires : les uns émanent du moteur oculaire commun, les autres proviennent du sympathique cervical et de la moelle. J'ai montré que l'excitation des nerfs de la première catégorie fait bomber le cristallin et que l'excitation des nerfs de la seconde catégorie produit l'aplatissement de cet organe. J'ai vu, après l'excitation d'un seul nerf ciliaire, la seconde image de Purkinje grandir en se déformant. J'avais l'impression que le cristallin se déformait, se cabossait, qu'on me passe l'expression.

Doyon. *Thèse fac. médecine. Lyon.* 1891.

XII

Nerfs vaso-moteurs de l'œil.

J'ai fait connaître la topographie, totalement inconnue à cette époque, des vaso-moteurs de l'œil (rétine, conjonctive, sclérotique, iris). Mes travaux peuvent être considérés comme un modeste complément des admirables recherches de mes maîtres Dastre et Morat sur les vaso-moteurs.

Les vaso-moteurs de l'œil paraissent contenus exclusivement dans le sympathique cervico-thoracique et dans le trijumeau.

Le grand sympathique cumule la double fonction des nerfs constricteur et dilatateur. Chez le chien et le chat, l'excitation soit du sympathique, soit du trijumeau, a pour effet univoque une augmentation de la circulation retinienne.

Chez le lapin, l'excitation du sympathique au cou détermine toujours le resserrement des vaisseaux retiniens. Si au lieu du cordon cervical, c'est la chaîne thoracique du sympathique qu'on excite, on assiste à l'interversion des effets de cette excitation.

La convergence du sympathique et du trijumeau se fait loin des centres pour les vaso-moteurs de la partie antérieure de l'œil, au niveau même du ganglion de Gasser pour les vaso-moteurs rétiniens.

Archives de Physiologie. 1890. Octobre ; 1891. Janvier ; 1892. Janvier.

XIII

Troubles trophiques.

J'ai publié soit seul, soit avec M. Morat, des observations de troubles trophiques apparus chez les animaux à la suite de la section du sympathique cervical (dépoli de la cornée, déformation de la paupière, chute de cils, ulcérations du bord de la lèvre inférieure, œdème douloureux, cataracte molle avec adhérence de

l'iris). Dans la thèse de mon élève M. BEYNE, j'ai cherché à analyser les conditions, encore fort obscures, de l'apparition de ces lésions, sans résultats bien nets.

Académie des Sciences 1897. CXXV, 124.

BEYNE. *Thèse faculté de médecine de Lyon.* 1902.

XIV

Toxines microbiennes. Poisons.

1° **Mode d'action des toxines microbiennes.** — J'ai le premier démontré, avec J. COURMONT, qu'il existe des produits solubles microbiens caractérisés par le fait capital de la nécessité d'une incubation que l'augmentation des doses et le choix de la porte d'entrée ne peuvent ni supprimer ni raccourcir au-delà d'une certaine limite. Les toxines tétanique et diphtérique sont les types de cette classe.

D'après nos constatations, le bacille de NICOLAÏER ne fabrique pas directement la toxine tétanique. La culture filtrée communément appelée toxine ne contient en réalité qu'une substance soluble non toxique d'emblée, mais capable d'engendrer la toxine aux dépens de l'organisme récepteur. C'est l'organisme qui, sous l'influence des produits solubles du bacille, est le véritable générateur de la toxine tétanique. Cette soi disant toxine est pathogène par son action fermentative et non par ses propriétés toxiques. L'incubation chez l'animal infecté correspond à une véritable phase chi-

mique intermédiaire entre l'apparition des produits microbiens et celle des symptômes morbides.

Société de Biologie. 1893. 11 Mars, 10 Juin, 8 juillet ; 1897. 981 ; 1898. 527, 751.

Académie des sciences. 1893. 13 Mars ; 1897. Juillet.

Archives de Physiologie. 1896. Janvier.

Revue de médecine. 1894. 10 Janvier.

M. Delezenne a rappelé récemment nos travaux, adopté notre point de vue et montré que les venins libèrent aux dépens de certains matériaux des humeurs ou des tissus des produits immédiatement nocifs. Selon cet auteur, l'action de certaines toxines microbiennes dépend, pour une grande part, de leurs propriétés diastasiques.

Académie des sciences. 1912. CLV.

Mademoiselle Ledebdt. *Thèse Sorbonne*. 1913-14.

2° **Conditions de température indispensables à l'action de la toxine tétanique. Espèces réfractaires.** — J'ai démontré le premier en 1892, les faits suivants :

1° La grenouille n'est pas réfractaire au tétanos ;

2° La toxine tétanique a besoin, pour agir, d'une température suffisante.

a) la grenouille d'été est sensible au tétanos ; la grenouille d'hiver est réfractaire.

b) Soient deux lots de grenouilles injectées sous la peau de la cuisse, chacune avec 1 cc. de toxine. On place un des lots dans une chambre étuve chauffée à 30° ou 39°, l'autre est maintenu à des températures inférieures à + 20°, + 10° ou même au-dessous. Les grenouilles du premier lot deviennent tétaniques vers le sixième jour et meurent après huit ou quinze jours de tétanos. Celles du second lot restent indéfiniment indemnes.

c) A 25°, la grenouille devient encore tétanique, mais après une incubation assez longue de 8 à 12 jours. A

+ 20°, des grenouilles ayant reçu jusqu'à 8 doses mortelles, n'ont présenté aucun symptôme. A 37°, l'incubation minima, qu'on ne peut raccourcir, est de quatre jours.

La toxine tétanique se conserve longtemps dans l'organisme de la grenouille froide et ne commence à agir qu'à partir du moment où la température de la grenouille s'élève suffisamment. On injecte des grenouilles avec une ou deux doses mortelles de toxine tétanique et on les maintient à + 10°. Au bout d'un mois ou plus, alors que les grenouilles témoins, mises à l'étuve, sont mortes tétaniques depuis longtemps, les grenouilles maintenues au froid sont transportées de + 10° à + 37° à l'étuve. Après un nombre de jours égal à celui de l'incubation nécessaire aux grenouilles chauffées, les grenouilles sont atteintes de tétanos mortel. L'expérience peut réussir plusieurs mois après l'injection, si la dose de toxine était un peu forte. Mes expériences ont été confirmées par un grand nombre d'auteurs, notamment par METCHNIKOFF.

Congrès de Physiologie de Liège. 1892, en collab. avec J. COURMONT.

Société de Biologie. 1893. 618 ; 1898. 314.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1899. Janvier.

La tortue est réfractaire à la toxine tétanique à toute température. Egalement constaté par METCHNIKOFF.

La poule était considérée comme un animal refractaire à la toxine tétanique. Comme le sérum de la poule n'a aucune propriété antitoxique, on utilisait cet exemple contre les théories humorales de l'immunité. J'ai prouvé que la poule est peu sensible, mais n'est pas réfractaire à la toxine tétanique. J'ai toujours réussi à tétaniser cet animal en employant des doses suffisantes de toxines. L'incubation est de 4 à 10 jours; le tétanos débute par la région injectée ; la mort survient au bout de 4 à 8 jours. Lorsque la dose injectée a été trop faible et que la poule a résisté, elle a acquis

l'immunité contre une nouvelle injection ultérieure ; le sérum devient antitoxique.

Société de Biologie. 1893. 841, en collaboration avec J. Courmont.

Chez les solipèdes, le tétanos expérimental (injection de toxine) apparaît en général non pas au point injecté, mais dans les muscles de prédilection. Les contractures peuvent cependant débuter dans le muscle injecté et même y rester localisées.

Société de Biologie. 1892. 1003 ; 1899. 325, en collab. avec J. Courmont.

3° **Recherche de la toxine tétanique dans les organes. Lésions nerveuses.** — Recherche systématique de la toxine dans le sang et les différents organes de la grenouille injectée, maintenue au froid ou chauffée. La toxine tétanique, recherchée par l'inoculation à la souris, se retrouve toujours en plus grande quantité dans le sang que dans les organes et disparaît du sang en dernier lieu. Chez la grenouille froide ayant reçu 5 ou 6 doses mortelles, la toxine peut être retrouvée plusieurs mois après l'injection. La toxine disparaît au bout de quelques jours de tétanos. Parmi les organes, le foie contient de la toxine, le système nerveux central peu ou pas, suivant les conditions. Chez le chien, on peut reproduire parfois le tétanos après une incubation de plusieurs jours en transfusant le sang d'un animal tétanique à un animal normal.

Société de Biologie. 1898. 935, en collab. avec J. C.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1899. Janvier.

Le tissu cérébral de la grenouille réfractaire (grenouille d'hiver) ou sensible (grenouille chauffée) n'exerce aucune action neutralisante in vitro sur la toxine tétanique.

Société de Biologie. 1898. 602, en collab. avec J. C.

Les cellules médullaires des chiens morts de tétanos généralisé ne présentent aucune lésion appréciable.

Chez le cobaye atteint de tétanos localisé ou généralisé, on constate des lésions (méthode de Nissl), mais variables en intensité et dissémination ; les différences ne correspondent pas aux phases de l'intoxication.

Société de Biologie. 1897. 819 ; 1898. 604, en collab. avec J. C. et Paviot.

Archives de Physiologie. 1898. Juillet.

4° **Marche des contractures. Mécanisme de leur apparition. Excitabilité comparée des nerfs moteurs et sensitifs.** — Lorsque la toxine est injectée sous la peau ou dans un muscle, la contracture débute, chez la plupart des animaux, par les muscles de la région injectée ; la généralisation commence généralement par le membre opposé pour s'étendre aux autres membres et au tronc. Chez un de nos collaborateurs, la simple piqûre d'une main, avec une aiguille fine encore humide de toxine, a suffit pour donner un tétanos généralisé grave à début local.

Dans les cas d'injection intra-veineuse, le tétanos se généralise d'emblée, mais il faut une dose plus forte. On doit toujours injecter 8 à 10 fois plus de toxine dans le sang que sous la peau ou dans un muscle pour obtenir le même effet. L'injection intra-péritonéale donne également le tétanos généralisé d'emblée.

Société de Biologie. 1892. 1003 ; 1899. 325, en collab. avec J. C.

J'ai constaté la généralisation en quelques heures d'un tétanos localisé depuis 15 jours à une patte chez des chiens soumis brusquement au froid.

Pendant le premier mois de la guerre, j'ai observé le déclanchement du tétanos (qu'on me passe l'expression), chez des blessés privés de sérum, sous l'influence du débridement de la plaie. Mes constatations, faites en présence du médecin inspecteur général Delorme, ont trouvé une confirmation dans des notes ultérieures de MM. Bérard et A. Lumière.

(non publiée)

Les contractures disparaissent ou n'apparaissent pas dans un grand nombre de conditions, à savoir :

Pendant l'anesthésie (chloroforme). Sous l'influence du curare.

Après la section des racines ou des nerfs moteurs, après la section de la moelle (déjà vu par VAILLARD et VINCENT).

Après la section de tous les nerfs sensitifs de la région correspondante.

Si on compare chez le chien l'excitabilité des nerfs moteurs et sensitifs d'un membre tétanique, on constate que le nerf sensitif est hyperexcitable.

La toxine tétanique n'agit pas sur le muscle, mais sur le système nerveux. Les contractures sont probablement d'origine réflexe et résultent de l'hyperexcitabilité du système sensitif. Le muscle contracturé depuis un temps suffisant ne revient cependant pas sur lui-même, lorsqu'on le soustrait à toute influence nerveuse ; il est profondément altéré et sa contractilité a parfois entièrement disparu.

Congrès de Physiologie. 1892, en collab. avec J. C.
Archives de Physiologie. 1893. Janvier. 1894. Avril.

Si nous sectionnons les racines sensitives correspondant à un membre, avant ou après l'apparition du tétanos, le tétanos ne se produit pas ou cesse dans le membre correspondant. La généralisation se fait dans les autres parties du corps, parfois même subitement avec une plus grande intensité dans le cas de section des racines sensitives de l'animal

J'ai comparé, sur des chiens atteint de tétanos local, l'excitabilité des racines motrices et sensitives correspondant au membre tétanique et des racines du côté opposé. Les racines postérieures sont coupées ; le tétanos a cédé. Les racines motrices sont également excitables des deux côtés. L'excitation des racines sensitives du côté sain, avec le courant induit qui ne produit

rien dans la patte correspondante, fait contracter la patte antérieurement tétanique.

Archives de Physiologie. 1893. Avril. 1894. Avril.

J'ai inoculé comparativement, avec la toxine tétanique sur un âne et deux chevaux, les muscles sterno-cléido-mastoidiens, les uns normaux, les autres privés de toute sensibilité par la section du nerf sensitif (anatomiquement distinct du nerf moteur, fait exceptionnel particulier aux solipèdes, CHAUVEAU). La contracture n'a pas débuté par le muscle injecté. Le début s'est produit dans les muscles d'élection (oreilles, queue) le cinquième jour. La généralisation s'est faite en quelques heures. Je n'ai pas constaté de différence entre le muscle sain et le muscle insensible. La marche imprévue de l'intoxication a empêché la réalisation du but proposé de l'expérience.

Société de Biologie. 1892. 1003, en collaboration avec J. COURMONT.

Les urines de l'homme et du chien tétaniques sont hypertoxiques ; elles acquièrent des propriétés immédiatement convulsivantes (sans incubation) avant même l'apparition des contractures. L'élimination de la substance convulsivante se fait par décharges (à la fin de l'incubation, au début de la généralisation, à la période terminale).

Congrès de Montpellier. 1890, en collab. avec J. C.

Traitement du tétanos par l'acide phénique. Contrairement aux idées reçues, ce traitement accélère la maladie chez le cobaye.

Société de Biologie. 1899. 364.
Archives de Physiologie. 1896. Janvier.
Travail d'ensemble : Le Tétanos. Actualités médicales. 1899. 95 pages. 4 figures, en collaboration avec J. COURMONT.

5° Toxine diphtérique. Conditions de température nécessaires à son action. — La toxine diphtérique provoque des lésions nerveuses et musculaires. Mes ex-

périences ont été faites sur la grenouille, le chien, le cheval. Les seules lésions nerveuses observées ont été périphériques. Les névrites s'accompagnent de paralysie et d'atrophie musculaire ou peuvent se manifester sans symptôme apparent. L'excitabilité des nerfs peut ne pas être influencée. J'ai observé de la myosite *parenchymateuse* interstitielle chez la grenouille.

Fait capital, l'action de la toxine diphtérique sur les éléments nerveux et musculaires exige pour se produire la température des animaux à sang chaud. *Il faut chauffer la grenouille* à + 38° *pour la rendre sensible. Ce fait rapproche les poisons diphtérique et tétanique et rappelle les conditions de température indispensables à l'action des ferments solubles.*

Société de Biologie. 1895. 362.

Archives de Physiologie. 1895. Mars. 1896. Avril, en collab. avec J. Courmont et Paviot.

6° **Toxine diphtérique. Son action sur la calorification.** — Le chien survit deux mois et plus à l'injection dans le sang de 1/4 de cc. de toxine diphtérique. La température monte de 5 à 6 dixièmes pendant les 15 ou 18 heures qui suivent l'injection, puis baisse de 1° environ. Cet abaissement se maintient pendant 5 à 6 jours, ensuite la température redevient normale.

Avec une dose tuant le chien ou le lapin en quelques heures ou deux ou trois jours (1 à 3 cc.), on observe une élévation presqu'immédiate de la température rectale atteignant son maximum, 1 à 2° vers la sixième heure et restant stationnaire jusque vers la quinzième heure. L'hypothermie se produit alors brusquement pour s'accentuer jusqu'à la mort qui survient avec des températures rectales de 25 à 30°.

Même en augmentant considérablement les doses injectées, l'hypothermie ne se produit jamais sans une notable période d'incubation.

On peut empêcher l'hypothermie de se produire en maintenant l'animal dans un local chauffé, mais on ne retarde pas sensiblement la mort dans ces conditions.

Ces expériences ont été le point de départ des travaux calorimétriques des professeurs ARLOING et LAULANIÉ.

Société de Biologie. 1895.
Archives de Physiologie. 1895. Avril, en collab. avec COURMONT.

7° **Inflammation produite au point d'élimination de la toxine diphtérique.** — Lorsqu'on introduit, dans le système circulatoire d'un chien, les substances solubles fabriquées dans ses bouillons de culture par le bacille de Löffler, il se produit, avec des doses allant de 2 à 50 cc. environ, une mort rapide, avec des lésions localisées à l'intestin et plus spécialement à l'intestin grêle, siège probable de l'élimination des toxines.

Ces lésions vont de la simple vaso-dilatation avec diapédèse à une véritable exsudation cellulaire constituant une entérite membraneuse et sont proportionnelles à la dose injectée.

Une véritable inflammation peut donc être produite, non seulement par des substances solubles introduites in loco, mais aussi par des toxines injectées à distance.

Société de Biologie. 1895. 80.
Archives de Physiologie. 1895. Juillet, en collaboration avec J. COURMONT et PAVIOT.

8° **Lésions hépatiques expérimentales.** — La toxine diphtérique, introduite dans le système veineux général, peut engendrer, en quelques heures, chez le chien, une hépatite parenchymateuse rappelant macroscopiquement le « foie infectieux ». Celui-ci peut donc être le fait d'une intoxication générale et non pas forcément d'une infection gastro-intestinale.

Ces lésions toxiques suraïgues portent spécialement sur la cellule hépatique (tuméfaction, trouble) et sur le système musculaire (vaso-dilatation générale, hémorragies interstitielles). Elles sont généralisées à la totalité du foie. Poussés à l'extrême en certains points, ces deux processus forment des nodules volumineux.

dus, soit à une hémorragie en foyer, soit à un foyer nécrobiotique.

Société de Biologie. 1895. 610.

Archives de Physiologie. 1895. Octobre, en collaboration avec J. COURMONT et PAVIOT.

9° **Toxine cholérique.** — Au moment où j'ai entrepris mon travail, la plus grande incertitude régnait concernant l'existence et les propriétés de la toxine cholérique. Mes résultats généraux confirment les expériences de BEHRING, ROUX et METCHNIKOFF. Mes recherches avaient été commencées avant la publication du mémoire de ces derniers auteurs. La toxine cholérique reproduit les symptômes du choléra expérimental, spécialement l'hypothermie. Elle engendre chez le cobaye une maladie curable avec hypothermie et chez le lapin une paraplégie flasque anesthésique dûe à des névrites périphériques.

Archives de Physiologie. 1896. Octobre.

Société de Biologie. 1896. 603, en collaboration avec J. COURMONT et PAVIOT.

10° **Toxine pyocyanique.** — CHARRIN et GLEY ont les premiers montré que des poisons microbiens exercent une action élective sur certains nerfs vaso-moteurs. J'ai montré qu'après une injection de toxine pyocyanique, il n'est plus possible, chez le lapin, de provoquer la vaso-dilatation de l'oreille en excitant le sympathique thoracique, ni la rougeur de la langue en excitant le nerf tympanico-lingual. La toxine pyocyanique paralise les vaso-dilateurs, et aussi, suivant les doses, le pneumogastrique.

Soc. de méd. Lyon. 1891, en collaboration avec MORAT.

11° **Importance du fractionnement et de la dissémination des doses.** — J'ai recherché l'influence du fractionnement et de la dissémination des doses dans l'intoxication par les toxines et les venins (injections simultanées et disséminées en plusieurs points du corps). Les résultats varient suivant le poison. Pour la toxine

tétanique, la mort est d'autant plus rapide que le fractionnement est plus considérable dans le cas d'injections sous-cutanées. Toutefois, l'injection intra-veineuse est moins nocive que l'injection sous-cutanée. Pour la toxine diphtérique, plus la dose est disséminée, plus l'animal résiste. L'action de la toxine pyocyanique et du venin de vipère peut être rapprochée de celle de la toxine tétanique, l'action du suc de betteraves ensilées, de celle de la toxine diphtérique. Expériences sur le cobaye.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1899. Mai, en collaboration avec J. Courmont.

12° Dissociations nerveuses au moyen des poisons. — J'ai découvert des exemples typiques, pouvant être reproduits à volonté, de dissociation nerveuse au moyen des poisons.

J'ai montré que *deux excitations successives du nerf pneumogastrique* ont des *effets absolument inverses sur l'estomac* (chez les oiseaux et les mammifères) *et les muscles bronchiques* (chez les mammifères) *si, dans l'intervalle de deux excitations, on a injecté de la pilocarpine* à l'animal. Le nerf qui était moteur avant l'administration du poison, devient inhibiteur. Avant la pilocarpine, le nerf excité provoque la contraction des muscles, après la pilocarpine ,le même nerf, excité, provoque le relâchement des muscles contractés sous l'influence du poison. Mes expériences démontrent l'existence dans le pneumogastrique de fibres inhibitrices mêlées aux fibres motrices. Elles ont été confirmées par Batelli à Genève, Brodie et Dixon en Angleterre, Saloz en France.

Société de Biologie. 1897. 57 ; 1913. 196.

Archives de Physiologie. 1894. Octobre. 1895. Avril. 1897. Avril.

Justification : Batelli. *Thèse Genève.* 1896. Dixon et Brodie. *J. of. Physiology.* 1903. 97. Saloz. *Société de Biologie.* 1913.

13° Variations des effets suivant la voie de pénétration des poisons et l'espèce animale. — J'ai donné de nom-

breux exemples typiques de variations des effets des poisons suivant la voie de pénétration et l'espèce animale (v. page 7 et suivantes).

14° **Effets inverses des poisons suivant la dose. Antagonisme.** — Suivant la dose, l'atropine accélère ou ralentit la respiration. L'atropine accélère la respiration à faible dose (0 gr. 002 à un chien de 10 kg.). Donnée à haute dose (0 gr. 1 par kg.), l'atropine ralentit le rythme et augmente l'amplitude des mouvements respiratoires. L'injection d'une forte dose dans la carotide provoque une effroyable dyspnée.

La pilocarpine détermine la sédation et le ralentissement de la respiration.

Société de Biologie. 1892. 707, en collab. avec Morat.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1906, en collaboration avec Kareff.

L'atropine élève la température centrale chez le lapin et le chien. La pilocarpine provoque l'effet inverse. A haute dose, l'atropine abaisse la température (6 à 10 centigr. chez le chien).

La toxicité de l'atropine est très faible .Celle de la pilocarpine est infiniment plus considérable, bien que les effets visibles produits par cette substance n'apparaissent ordinairement qu'avec des doses moindres que celles nécessaires à l'apparition des effets inverses dus à l'atropine.

Société de Biologie. 1892. 643, en collaboration avec Morat.

En injectant successivement de l'atropine et de la pilocarpine, on voit apparaître successivement les modifications respiratoires caractéristiques et inverses provoquées par ces deux poisons. Mais la neutralisation des effets d'une substance par l'autre n'est pas indéfinie et exige quelques précautions. Quoi qu'il en soit, l'action antagoniste réversible de l'atropine et de la

pilocarpine sur les mouvements de la respiration est parmi les effets de ce genre un des plus manifeste que l'on puisse observer.

Société de Biologie. 1892. 9 et 18 Juillet en collaboration avec MORAT.

15° **Action de l'adrénaline, de l'atropine, de la pilocarpine et de la peptone sur les muscles et les nerfs.** — L'adrénaline, en injection intra-veineuse, provoque, en général, chez le chien : la décontraction et la cessation des mouvements de la vessie, la contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, du cholédoque, de l'œsophage, de l'intestin grêle ; l'estomac tantôt se décontracte, tantôt se contracte. Le fait que l'adrénaline provoque parallèlement la contraction d'un organe et la décontraction d'un autre organe, semble indiquer que cette substance n'agît pas sur la fibre musculaire et vient à l'appui des expériences qui démontrent l'existence des nerfs inhibiteurs.

Société de Biologie. 1902. 147.

L'atropine provoque le relâchement des voies biliaires et des muscles bronchiques. La pilocarpine fait contracter ces organes (v. page 41 et suivantes).

Les peptones injectées dans les veines exercent une action d'arrêt sur la sécrétion biliaire, mais font contracter énergiquement la vésicule.

Société de Biologie. 1903. 314.

Injectées dans une veine de la circulation générale, les peptones provoquent la dilatation de la pupille. Le phénomène ne se produit plus après la section du sympathique cervical du côté correspondant.

Société de Biologie. 1909. 251.

Sous l'influence d'une injection de peptone, la rate se contracte au point de s'opposer au passage du sang.

Société de Biologie. 1912. I, 1067.

16° **Acide arsénieux.** — L'acide arsénieux cristallisé peut ne pas être absorbé chez le chien par l'intestin. Dans un cas, un chien de 10 kilogs a reçu chaque jour pendant quatre mois, un gramme d'acide arsénieux solide par la sonde. L'animal n'a jamais présenté le moindre trouble. Il avait pris deux kilogs. Mort par saignée. Dans les organes frais, on a trouvé moins de o gr. 0003 d'arsenic (foie, cerveau, poils).

Société de Biologie. 1906. 116, en collaboration avec A. Morel.

17° **Upas antiar.** — Ce poison des flèches élève la pression artérielle par l'intermédiaire des centres bulbo-médullaires. La pression baisse après la section des nerfs splanchniques. L'upas agit sur la fibre cardiaque et sur le système nerveux du cœur.

Archives de Physiologie. 1892. Juillet.

18° **Sérum névrotoxique.** — J'ai essayé de préparer, en injectant dans la cavité abdominale du canard une émulsion de cerveaux de chiens, un sérum neurotoxique pour le chien. J'ai obtenu des résultats peu concluants. Dans un cas, j'ai déterminé par une injection de sérum dans la région frontale des accidents comparables à ceux déterminés par les lésions du cervelet, mais sans pouvoir conclure à une action spécifique du sérum sur le cerveau.

Lyon médical. 1901. 949.

19° **Fermentations microbiennes.** — La plupart des microbes *pathogènes* ont un pouvoir fermentatif médiocre (fermentation du sucre). Les microbes les plus différents ont des propriétés fermentatives très voisines. La destruction de l'hémoglobine aboutit à l'hématine qui est inaltérable.

Archives de Physiologie. 1898. Avril, en collaboration avec Hugounenq.

Le coli-bacille et le bacille typhique dégagent l'azote des nitrates alcalins ; ce sont tous deux des ferments

dénitrifiants. L'azote est dégagé sous l'influence directe des microbes sur les nitrates et les nitrites.

Société de Biologie. 1827. 128 ; 1826. 635, en collaboration avec Hugounenq.
Archives de Physiologie. 1828. Octobre.

Les microbes, en vivant dans des milieux à l'origine dépourvue de substances albuminoïdes provoquent-ils dans ces milieux des corps actifs qui offrent les caractères des corps albuminoïdes ? Expériences comparatives avec divers microbes. Résultats peu encourageants, notamment en ce qui concerne le bacille de Lœffler et le microbe du choléra.

Société de Biologie. 1826. 601, en collaboration avec Hugounenq.

Pseudo-tuberculose chez le cobaye. In : Arloing. Leçons sur la tuberculose, p. 212.

XV

Régénération osseuse.

On doit à Claude Martin les premières tentatives pour reconstituer une portion d'os ou un os, en utilisant des appareils prothétiques destinés à servir de guide temporaire à une ossification nouvelle. Dans un mémoire fait en collaboration avec Cl. Martin, j'ai exposé les résultats obtenus chez le chien. Sur les os isolés, les résultats fonctionnels sont médiocres. Les appareils en platine sont incurvés et cassés. Sur les extrémités articulaires, les résultats sont plus satisfaisants. Au moyen des rayons de Rœntgen, j'ai pu suivre la résorption de la bouillie osseuse introduite dans l'appareil de prothèse, puis la formation de l'os nou-

veau à la surface duquel, à l'autopsie, on constata des ramifications artérielles, après injection. Les premiers jours, on observe souvent une fièvre intense coïncidant avec la résorption, sans infection. D'une manière générale, tous les appareils sont cassés et les insertions provoquent de l'ostéite raréfiante partout où la mobilisation a pu se produire avant l'ossification complète.

Archvies de Physiologie. 1898. Avril.

Divers.

Mémoire comprenant la détermination du point de congélation, de la conductibilité électrique spécifique et de l'action sur les globules rouges de plus de deux cents eaux minérales. Cette étude présente un certain intérêt au point de vue pharmacodynamique.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1903. Mai. en collab. avec CHANOZ.

Nanisme achondroplasique. Etude d'un nain présentant les caractères typiques de l'achondroplasie : pas d'infantilisme, caractères sexuels très développés, soudure normale des épiphyses, etc.....

Société de Biologie. 1917.

TABLE DES MATIÈRES

IMPRIMERIE MODERNE — J. LAMARSALLE. — VILLEFRANCHE